UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1954 — N° 25

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES LEUCOSES A TUMEURS

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 1er Juin 1954

PAR

RUIZ Marcel - Jean

né le 21 août 1925, à Oran

JURY :

MM. LEBON, Professeur de Clinique Thérapeutique Médicale *Président*
FABIANI, Professeur de Bactériologie .....
FABREGOULE, Agrégé (Médecine) ..... *Juges.*
CHOUSSAT, Agrégé (Médecine) .....

ORAN
IMPRIMERIE HEINTZ FRÈRES
17, boulevard du Docteur Molle

1954

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES LEUCOSES A TUMEURS

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1954 — N° 25

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES LEUCOSES A TUMEURS

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 1er Juin 1954

PAR

RUIZ Marcel-Jean

né le 21 août 1925, à Oran

JURY :

MM. LEBON, Professeur de Clinique Thérapeutique Médicale *Président.*

FABIANI, Professeur de Bactériologie .....
FABREGOULE, Agrégé (Médecine) ..... } *Juges.*
CHOUSSAT, Agrégé (Médecine) .....

ORAN
IMPRIMERIE HEINTZ FRÈRES
17, boulevard du Docteur Molle

1954

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen	MM. SARROUY (O. ✻, ⚕ ⚚, A. ✪, O.S.)
Doyens honoraires	LEBLANC (✻, ⚚, I. ✪). LAFFONT (C. ✻, ⚚, I. ✪, O.S.). LEBON (C. ✻, ⚚, I. ✪).
Assesseur	ROQUES (I. ✪).

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY (C. ✻, ⚚, I. ✪, O.S.).
Clinique des maladies infectieuses.....	BENHAMOU (C. ✻, ⚚, I ✪, O.S.).
Histologie et embryologie.....	KHEL (✻, I. ✪).
Chimie biologique et médicale	GRANGAUD (I. ✪).
Matière médicale	FOURMENT (O. ✻, I. ✪, M.A.).
Clinique obstétricale et gynécologique.....	LAFFONT (C. ✻, ⚚, I. ✪, O.S.).
Clinique thérapeutique médicale.....	LEBON (C. ✻, ⚚, I. ✪).
Physiologie	MALMEJAC (✻, I. ✪).
Anat. path. et Oncol. hum. et comp.	MONTPELLIER (✻, I. ✪).
Physique médicale	PORTES (O. ✻, ⚚, I. ✪).
Clinique de Dermato-Syphiligraphie.....	HADIDA (⚚, A. ✪).
Anatomie	de RIBET (✻, ⚚, I. ✪).
Clinique médicale et hygiène infantile...	SARROUY (O. ✻, ⚕, ⚚, A. ✪, O.S.)
Clinique ophtalmologique et ophtalmologie intertropicale	LARMANDE.
Chimie générale pharmaceutique	N...
Clinique chirurgicale	DUBOUCHER (✻, I. ✪).
Clinique thérapeutique chirurgicale et chirurgie expérimentale	GOINARD (I. ✪).
Hygiène et clinique des maladies des pays chauds	LACROIX (✻, ⚚, I. ✪, O.S.).
Hydrologie et Climatologie	GIBERTON (✻, I. ✪).
Pathologie générale et médicale.....	RAYNAUD R. (⚚, A. ✪).
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LOMBARD (✻, ⚚, I ✪).
Pharmacie chimique et Toxicologique	MONNET (I. ✪).
Clinique de Neuro-Psychiatrie	MANCEAUX (✻, ⚚, A. ✪, C.S.).
Parasitologie et zoologie médicale	MANDOUL (A. ✪).
Médecine légale et médecine du travail.....	THIODET (✻, ⚚, I. ✪).
Bactériologie.	FABIANI (I. ✪).
Clinique urologique	SABADINI (⚚, I. ✪).
Botanique	ROQUES (I. ✪).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	GIRAUD (✻).
Clinique de Phtisiologie	LEVI-VALENSI (✻, ⚚, A. ✪).
Pathologie chirurgicale	VERGOZ (✻, ⚚, A. ✪).
Accouchement et obstétricie sociale	HOUEL (O. ✻, ⚚, I. ✪).

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. JAHIER (I. ✪), agrégé.

M. CHECHAN (I. ✪), maître de conférences, agrégé.

M. CHARDON (A. ✪), maître de conférences, agrégé.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENOIT (O. ✻, ⚕, I. ✪).
CABANES (✻, ⚕, I. ✪).
COURRIER (O. ✻, ⚕, I. ✪).
LEBLANC (✻, ⚕, I. ✪).
MM. ABOULKER (✻, ⚕, I. ✪).
POROT (✻, I. ✪).
RAYNAUD M. (✻, ⚕, I. ✪).
WEBER (I. ✪).
TOULANT (O. ✻, ⚕, I. ✪).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Pharmacie	COLLET.
Médecine légale et Médecine de travail	MICHAUX.

AGRÉGÉS

Accouchements	MM. EZES.
Médecine	BOULARD.
	FABREGOULE.
	CHOUSSAT.
Pédiâtrie	COMBE.
Chirurgie	BREHANT.
	LIARAS (A. ✪).
	LAGROT.
Anatomie	BOURGEON (✻, A. ✪, C.S.).
	AUBANIAC.
Histologie et Embryologie	N...
Chimie médicale	LISSITZKY.
Anatomie pathologique	LAFFARGUE (A. ✪).
Histoire naturelle pharmaceutique	STANISLAS.
Oto-Rhino-laryngologie	N...
Dermato-Siphiligraphie	MARILL.
Bactériologie	VARGUES.
Chimie générale pharmaceutique	N...
Neuro-Psychiatrie	SUTTER (✻, ⚕).
Ophtalmologie	N...
Odonto-Stomatologie	PERI (✻, A. ✪, C.S.).
Electro Radiologie	TILLIER (✻, ⚕).
Urologie	DUCASSOU.
Hygiène	N...

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples et selon la tradition d'HIPPOCRATE, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

avec toute ma tendresse pour les énormes sacrifices qu'elle a consentis.

A MA FEMME

A MON FILS

A TOUS LES MIENS

A Monsieur le Professeur LEBON

Professeur de Clinique Médicale Thérapeutique
Membre de l'Académie Nationale de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Nous conserverons toujours le souvenir de votre lumineux enseignement et de votre sens clinique.

Qu'il nous soit permis de vous remercier du bienveillant intérêt que vous n'avez cessé de nous porter.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur FABIANI,

Professeur de Bactériologie
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur Agrégé FABREGOULE,

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur Agrégé CHOUSSAT

Médecin des Hôpitaux

Avec nos remerciements et l'expression de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Docteur GELIN,

Médecin Chef de Service à l'Hôpital Civil d'Oran
Correspondant National de la Société Médicale
des Hôpitaux de Paris

Vous avez bien voulu nous confier le sujet de cette thèse et en diriger la rédaction.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre gratitude et notre profonde reconnaissance.

AUX DOCTEURS

G. Camatte,

G. Sicard,

A. Parrès,

M. Gille,

H. Roux,

G. Gross,

P. Fieschi,

R. Mirailles,

P. Jasseron,

X. Maurin,

que nous tenons à remercier pour l'enseignement qu'ils nous ont prodigué et pour la sollicitude qu'ils nous ont toujours témoignée.

A Monsieur J. JULIA,

Secrétaire Général de l'Office Départemental
des Pupilles de la Nation

En témoignage de notre gratitude et de notre profond respect pour l'affection que vous nous avez toujours prodiguée.

INTRODUCTION

Pour être connues depuis près d'un siècle, les leucoses à tumeurs n'en ont pas moins longtemps gardé la réputation d'affection rarissimes et d'ailleurs discutables. Il est de fait qu'avant l'entrée de la ponction sternale dans la pratique médicale courante cette opinion pouvait être soutenue avec quelque vraisemblance. Il n'en est plus de même aujourd'hui et des travaux importants, prenant élan sur des statistiques étendues, ont pu mettre en évidence la variété des aspects anatomiques, la gamme des formes cliniques, les indications thérapeutiques, si tant est qu'on puisse parler de traitement pour des affections dont le pronostic est inexorable.

Au seuil du présent travail, et avant d'entrer dans le détail des faits et la discussion des hypothèses, il nous paraît nécessaire de dire quelques mots sur la *fréquence* et *l'intérêt* de ces affections particulières.

Sans être fréquentes, les leucoses à tumeurs ne sauraient être considérées comme des curiosités anatomiques. Notre maître le Docteur GELIN a pu, sur un ensemble de 54 leucémies aiguës de l'enfant ou de l'adulte, observer deux cas de chlorome et un cas de tumeur leucosique du sein dont on retrouvera plus loin l'observation détaillée. D'autres auteurs, en particulier APITZ, ROHR et MOESCHLIN, ont, eux aussi, insisté sur le caractère non exceptionnel de ces observations.

Mais leur fréquence eut-elle été encore moindre que leur intérêt doctrinal n'en eut pas été diminué. Le simple fait d'une tumeur maligne constituée par une accumulation de cellules leucosiques retrouvées fidèlement dans le sang et les organes hématopoïétiques — singulièrement la moelle osseuse — est d'une immense portée en pathologie générale.

Certes, il ne saurait être question de généraliser à l'excès et de construire, à propos d'une pathologie de confins, un édifice pour lequel trop de matériaux nous font encore défaut. Ce serait, comme l'a écrit fort justement FRUHLING à propos de certaines

réticuloses complexes, « faire le pas au particulier sur le général ». Cependant, il nous apparaît qu'au moment où de toutes parts les chercheurs s'attaquent au problème si angoissant de l'étiologie des hémopathies malignes et où les progrès de nos techniques — en particulier du microscope électronique — donnent un regain d'actualité à l'hypothèse ancienne des virus cancérigènes, une étude, consacrée aux leucoses tumorales, n'est pas entièrement inutile.

LEUCOSARCOMATOSE

Sarco-leucémie. Lymphadénie sarcoïde à forme leucémique. Leucémie aigüe avec tumeur mère médiastinale.

La leucosarcomatose est caractérisée par l'association d'une tumeur maligne développée aux dépens du tissu lymphoïde et d'un processus leucosique aigu. La tumeur maligne est unique ; elle est habituellement médiastinale, quelquefois abdominale. Elle est formée tantôt de cellules leucoblastiques indifférenciées; tantôt de cellules ayant subi la différenciation lymphoblastique, tantôt de cellules lymphoïdiques irrégulières, atypiques. Ce syndrome a été décrit par Sternberg en 1903. Son autonomie a depuis été contestée. Sans doute les observations publiées sous le nom de leucosarcomatose ne sont pas toutes exactement superposables et les lésions histologiques ne sont pas toutes identiques, mais n'en va-t-il pas de même des leucoses aigüs communes ? Et la leucosarcomatose évoluant habituellement en deux périodes, une première période de tumeur médiastinale, une deuxième période de leucémie aiguë, se présente sous une forme assez caractéristique pour que le diagnostic clinique soit souvent possible.

ETIOLOGIE CLINIQUE

La leucosarcomatose est une affection rare, un peu moins rare peut-être que le petit nombre de cas publiés (une centaine) le laisse entendre.

La maladie survient, en effet, habituellement chez les enfants ou les adultes jeunes. Elle est connue chez le nourrisson (jusqu'à l'âge de 6 mois) et chez les adultes âgés (jusqu'à 60 ans). Elle frappe de préférence les sujets du sexe masculin.

SYMPTOMES

Forme médiastinale. — La forme médiastinale est beaucoup plus fréquente que la forme abdominale.

Période latente. — Pendant une première période, la maladie

est tout à fait latente. L'état général n'est pas altéré. Seule une radiographie systématique pourrait révéler la tumeur médiastinale qui peut atteindre un volume important sans entraîner de troubles de compression.

Période médiastinale et aleucémique. — Les troubles qu'engendre la tumeur médiastinale apparaissent assez rapidement et progressent vite.

L'attention est attirée par les douleurs thoraciques, la dyspnée continue et paroxystique, la toux fréquente et opiniâtre. On constate bientôt l'oedème en pèlerine, la circulation collatérale. Parfois un épanchement pleural séreux ou hémorragique peut masquer en partie les symptômes de la tumeur.

La radiographie montre l'existence d'une volumineuse tumeur du médiastin. L'ombre pathologique siège le plus souvent dans la région supérieure du médiastin, elle envahit parfois une grande partie du thorax.

La fièvre est habituelle mais modérée, aux environs de 38°. Si la dyspnée, les douleurs n'épuisent pas trop le malade. l'état général peut pendant les première semaines ne subir qu'une altération modérée. Bientôt l'amaigrissement, l'asthénie deviennent importants et progressent en même temps qu'augmentent les troubles de compression.

Tantôt ce syndrome médiastinal grave est isolé ; tantôt on constate d'autres symptômes, des adénomégalies externes, le plus souvent localisées (cervicales ou axillaires), quelquefois généralisées, une splénomégalie modérée, quelquefois des tumeurs cutanées (Paltauf).

L'examen hématologique montre une anémie modérée. Il n'y a pas de leucémie. Les globules blancs sont peu modifiés ; leur nombre est tantôt normal, tantôt légèrement inférieur au chiffre normal ; la formule leucocytaire est sensiblement normale ; dans un cas d'Aubertin existait une légère polynucléose neutrophile. La biopsie d'un ganglion périphérique, lorsqu'elle est possible, peut permettre dès ce moment d'affirmer la nature lymphoïde de la tumeur médiastinale ; la ponction ganglionnaire qui ne semble pas avoir été jusqu'à présent pratiquée dans un cas de ce genre, conduirait sans doute à la même conclusion.

Jean Bernard cite un de ses malades où la ponction sternale a surpris l'infiltration leucoblastique de la moelle une semaine avant que les leucoblastes n'apparaissent dans le sang, permettant ainsi d'envisager prococement le diagnostic exact.

La durée de la période latente est naturellement inconnue. La durée de la période médiastinale et aleucémique est courte. Quelques semaines, rarement quelques mois séparent l'apparition des premiers troubles de compression, de l'apparition de la formule sanguine leucémique.

Période leucémique. Modifications sanguines. — C'est très rapidement que le sang devient leucémique.

Chez un malade de Webster, le nombre de leucocytes passe en 15 jours de : 5.200 à 31.000, une semaine plus tard, il atteint 87.000. Chez un malade d'Aubertin, le sang était normal six jours avant qu'on découvrit la leucémie. Chez un malade de Jean Bernard, le sang était normal le 15 novembre ; le 18 novembre on comptait 20.000 leucocytes dont 40 % de leucoblastes, le 23 novembre 35.000 leucocytes dont 65 % de leucoblastes. Dans ce cas, leucocytose et leucoblastose s'étaient développés simultanément.

Le nombre des globules blancs reste parfois modérément élevé (20.000 à 50.000) mais souvent il est supérieur à 100.000 et peut atteindre 500.000 (Paltauf), 800.000 (Sternberg). La formule leucocytaire est celle d'une leucémie aiguë. Les polynucléaires ont presque complètement disparu ; les lymphacytes sont très peu nombreux ; 70 à 100 % des éléments trouvés sur des lames sont des cellules anormales, de type embryonnaire dont l'aspect est assez variable.

Parfois, il s'agit d'hémocytoblastes assez typiques. Parfois, de lymphoblastes que la condensation de leur chromatine permet de reconnaître ; souvent ces cellules lymphoïdes sont de petite taille (6 à 8 μ). Tantôt un examen attentif révèle la présence de nucléoles et montre qu'il s'agit en fait de microlymphoblastes; tantôt aucun caractère morphologique ne différencie ces cellules des lymphocytes normaux.

Assez souvent ces cellules sont atypiques ; leur noyau est irrégulièrement encoché, asymétrique, parfois partagé en plusieurs lobes ; sa chromatine est pâle, il contient un ou deux nucléoles, le protoplasme est agranuleux. Ce sont ces cellules que Sternberg appelait leucosarcomateuses, les tenant pour spécifiques. En fait, ces éléments ne diffèrent guère des cellules de Rieder qu'il n'est pas rare de rencontrer au cours des leucoses aiguës communes.

Parfois les cellules sont plus atypiques encore ; dans un cas d'Aubertin et J. Lereboullet, elles étaient énormes, pourvues d'un très gros noyau ovoïde et nucléolé ; leur protoplasme était très réduit et clair.

L'anémie progresse rapidement et le nombre des globules rouges peut aux approches de la mort tomber au-dessous d'un million. Il n'est pas rare de trouver dans le sang quelques hématies nucléées.

Signes cliniques. — Les modifications leucémiques du sang précèdent parfois de quelques jours la modification du tableau clinique. Souvent l'aggravation clinique coïncide avec la modification du sang.

La fièvre s'élève irrégulièrement et se tient autour de 39°. On voit se développer des adénomégalies généralisées. Le foie et la rate se tuméfient. Le malade se plaint de douleurs osseuses. Des hémorragies apparaissent (épistaxis, gingivorragies, purpura, hématuries, métrorragies). Les lésions bucco-pharyngées ulcéro-nécrotique sont plus rares qu'au cours de la leucose commune.

Le syndrome médiastinal persiste et le malade succombe dans ce tableau dramatique où se mêlent les signes de leucose aiguë et ceux de la compression thoracique.

Cette période leucémique est courte. Sa durée dépasse rarement quelques semaines ; dans un cas d'Aubertin elle ne fut que de 4 jours.

La radiothérapie exerce assez souvent une action passagèrement favorable.

La durée moyenne de la maladie (ou plus exactement de sa période manifeste) est de 3 à 5 mois. Parfois, elle n'est que de 1 mois ; il est rare qu'elle se prolonge jusqu'à un an.

Forme abdominale. — Dans un cas sur dix, la tumeur mère est abdominale. C'est tantôt des phénomènes d'occlusion intestinale, tantôt une ascite qui retiennent l'attention.

Le sang d'abord normal devient leucémique après quelques semaines.

Cette forme évolue comme la forme médiastinale.

Forme avec tumeur latente. — La tumeur qu'elle soit médiastinale ou abdominale est parfois complètement latente. On porte le diagnostic de leucose aiguë et c'est à l'autopsie qu'on a la surprise de trouver, en sus des lésions habituelles, une volumineuse tumeur médiastinale ou abdominale.

Nous allons maintenant examiner un certain nombre de cas de leucosarcomatose qui ont été publiés avec les discussions que ces observations entraînent.

DEUX OBSERVATIONS DE LEUCOSARCOMATOSE

par R. EVEN, J. VIBERT et J. COLBERT

Ces auteurs rapportent deux observations qui toutes deux ressemblent à des leucosarcomatoses. Mais grande fut leur surprise de voir que la deuxième était un Hodgkin avec miliaire et tuberculose typique. Ce qui montre les connexions étroites entre lymphosarcomatose, leucosarcome, leucémie et même maladie de Hodgkin.

1re *Observation.* — Mlle Gab..., 16 ans. Antécédents : N.

Histoire de la maladie :

Octobre 1946 : fatigue et amaigrissement modérés.

Novembre 1946 : fièvre à 38° — 38° 5.

Clinique : adénopathie sous angulo-maxillaire gauche, ferme, mobile, arrondie, d'un diamètre apparent de deux centimètres.

Radiologie : opacité médio-latéro-thoracique gauche, régulière et homogène. Impression de pleuro-péricardite.

Ponction pleurale : liquide séro-hémorragique. Formule cytologique : prédominance d'hématies et de polynucléaires intacts.

Ponction péricardique : blanche.

Réaction tuberculine, cuti et intra-dermoréactions au centième négative.

Hémogramme : G. R. 3.820.000.

G. B. 11.600 (polynucléaires neutrophiles 73 ; éosinophiles 2 ; basophiles 0 ; lymphocytes 17 ; monocytes 8).

Myélogramme : (myéloblastes 2 ; promyélocytes 3 ; myélocytes éosinophiles 2 ; métamyélocytes neutrophiles 8 ; polynucléaires neutrophiles 40 ; polynucléaires éosinophiles 2 ; polynucléaires basophiles 0 ; lymphocytes 8 ; monocytes 2 ; érythroblastes 18).

Biopsie ganglionnaire : infiltration diffuse par les éléments lymphocytoïdes : lymphocytes et lymphoblastes.

En résumé : fièvre et amaigrissement : adénopathie médiastinale volumineuse et sous angulo-maxillaire discrète : pleurésie séro-hémorragique gauche, hémogramme et myélogramme subnormaux. La clinique aidée de la biopsie conduisent au diagnostic de lymphosarcome et à la radiothérapie.

Examen le 29 janvier 1947. — Entre ces deux examens nous n'avons pas revu notre malade soumise à la radiothérapie : 18

séances entre le 23 décembre 1946 et le 18 janvier 1947 sur lesquelles nous n'avons aucune donnée précise.

Clinique : la fièvre persiste et l'amaigrissement s'accuse. Quelques algies précordiales et surtout de la dyspnée d'effort avec cyanose. L'adénopathie sous-angulo-maxillaire a disparu.

Radiologie : régression appréciable de l'opacité médiastino-pleurale.

Hémogramme : G. R. 2.260.000 ; G. B. 13.200 (polynucléaire neutrophyles 5 ; lymphocytes 17 ; lymphoblastes 78).

Myélogramme : Nappe uniforme de lymphoblastes.

En résumé : malgré l'amélioration radiologique, aggravation des symptômes généraux et apparition des symptômes fonctionnels. L'hémogramme et le myélogramme conduisent à l'arrêt de la radiothérapie et au diagnostic de leucosarcomatose.

Evolution : quelques jours après, la malade entre d'urgence dans le service pour fièvre à 40° 8 et dyspnée avec cyanose extrême. Elle meurt avant tout examen. Nécropsie refusée.

2e *Observation.* — Mme Duf..., 29 ans. Antécédents : N.

Histoire de la maladie :

Mars 1949 : fatigue et amaigrissement modérés.

Avril 1949 : apparition rapide d'un syndrome de compression médiastinale.

Examen le 6 mai 1949 :

Clinique : toux, dyspnée d'effort, dysphonie et dysphagie. Œdème de la face et du thorax, ébauche de cyanose et de circulation veineuse collatérale. Fébricule à 34° 8. Syndrome pleurétique de la base droite, tachycardie à 110 ; T. A. à 14-10 (Vaquez) ; P. V. à 38.

Radiologie : opacité médio-latéro-thoracique droite, régulière et homogène. Impression de pleuro-péricardite.

Ponction pleurale : liquide séro-hémorragique. Formule cytologique, prédominance d'hématies et de polynucléaires intacts, mais 10 % de cellules de grande taille 30 à 35 µ arrondies, à protoplasme non granuleux légèrement basophile, et noyau réniforme avec plusieurs nucléoles étiquetées hémocytoblastes.

Ponction péricardique : blanche.

Hémogramme : G. R. 4.830.000 — G. B. 11.000 (polynucléaires neutrophiles 78 ; éosinophiles 2 ; basophiles 1 ; lymphocytes 11 ; monocytes 8).

Myélogramme (myéloblastes 1, promyélocytes 2, myélocytes

neutrophyles 11, myélocytes éosinophiles 1, métamyélocytes neutrophiles 6 ; polynucléaires neutrophiles 22 ; polynucléaires éosinophiles 4 ; polynucléaires basophiles 1, lymphocytes 6 ; monocytes 2 ; lymphoblastes 30 ; érythroblastes 14).

En résumé : fébricule et amaigrissement ; adénopathie médiastinale volumineuse et syndrome de compression ; pleurésie séro-hémorragique droite avec 10 % d'hémocytoblastes ; légère polynucléose sanguine, ébauche de lymphoblastose dans la moelle osseuse. La clinique, la cytologie pleurale et le myélogramme nous conduisent au diagnostic de leucosarcomatose avec stade leucosique ou préleucémique et à la radiothérapie : 33 séances du 17 mai au 6 août, à raison de 250 r la séance.

Examens ultérieurs.

Sur l'influence du traitement les syndromes physique et fonctionnel de compression médistinale régressent considérablement, mais les symptômes généraux, fièvre et amaigrissement, s'accusent progressivement, alors que l'image radiologique reste invariable.

Les formules sanguines ne subissent aucune modification appréciable : anémie modérée à 3.800.000 et tendance à la leucopénie qui s'abaisse d'abord à 6.000 puis à 4.600 avec un pourcentage leucocytaire sensiblement normal.

Une deuxième ponction sternale pratiquée le 28 juillet montre une diminution de polynucléaire neutrophiles 4 au lieu de 22 et surtout une augmentation des lymphoblastes 64 au lieu de 30.

Evolution : Le 7 août la fièvre qui se maintenait à 38°-38° 5 s'élève à 39° 5-40°. La dyspnée et la cyanose réapparaissent sans œdème ni circulation veineuse collatérale du thorax. Sur le film du 3 septembre, outre l'opacité médiastinale un semis micronodulaire reconnu..., rétrospectivement.

En résumé, malgré la régression du syndrome médiastinal aucune modification radiologique et leucose lymphoïde évidente au myélogramme.

La malade meurt le 12 septembre.

A l'autopsie : épanchement pleural séro-hémorragique droit de 2 à 300 cm3 ; nodules miliaires confluents dans les deux poumons et clairsemés dans le foie, la rate et les reins. Masse médiastinale volumineuse, polycyclique, grisâtre, dure et très adhérente aux organes du voisinage.

L'examen des coupes ne prête à aucune erreur d'interprétation : Hodgkin et miliaire tuberculeuse typiques.

LEUCOSARCOMATOSE HISTIO-PLASMOBLASTIQUE

par BENAZET, LANGUILLON, RAOULT (De Marseille)

Belle observation de l'hôpital Michel Lévy de Marseille où les auteurs rapportent un cas de leucosarcomatose qui permet le rapprochement avec le chlorome.

Observation. — W. K..., 33 ans, sujet d'origine allemande, sans antécédent spécial, est pris, assez subitement, le 2 février 1949, de douleur osseuse au niveau de la fesse, et du membre inférieur droit, et en même temps de troubles pelviens : constipation, dysurie.

1) — Hospitalisation le 3 février 1949 : signe de sciatique bilatérale, prédominant à droite, avec douleur à la pression sur le bord droit du sarcum, à la face postérieure de la cuisse au périnée, à la région anale. La constipation et la dysurie persistent, attestant une localisation pelvienne. Mais, au toucher rectal, rien, rectosigmoïdoscopie négative ; radiographie lombo-sacrée normale : liquide céphalo-rachidien aussi. Le reste de l'examen est normal, en particulier, le squelette, la rate, le foie.

Un traitement par la novocaïne I.-V., et la vitamine B donne une amélioration passagère des troubles sphinctériens et des douleurs, sauf la nuit.

Il n'a a pas de fièvre, un état général encore bon jusqu'à la fin de février 1949.

2) A partir de mars 1949, réapparition des douleurs pelviennes. Au bout de quelques jours apparaissent des hémorragies, épistaxis et gingivorragies, et de la fièvre 38° le matin et 39° 5 le soir. Rapidement le syndrome purpurique se généralise. La rate devient palpable. Bref, un tableau de leucose maligne, avec :

Numération :

Hémoglobine	65 p. 100
Globules rouges	2.500.000
Globules blancs	8.000
Polynucléaires neutrophiles	20 p. 100
Polynucléaires éosinophiles	1 —
Lymphocytes	8 —
Monocytes	4 —
Plasmocytes Plasmoblastes normaux ou anormaux	67 p. 100

Les plasmoblastes normaux et anormaux sont ceux qu'on décrit dans les myélomes et leucoses à plasmocytes, avec beaucoup de formes histiocytaires et des stigmates nombreux de malignité.

Hémostase : Temps de saignement arrêté à 20 mn.
Temps de coagulation : 10 mn. ; caillot irrétractible.
Signe du lacet : positif.

Urines : Albumine : 15 gr. par litre ; sans protéinurie spéciale de Bence Jones.

Sérum : Protides totaux 200 gr., avec sérine 25 gr., globuline 175 gr.

$$\text{Rapport } \frac{S}{G} = 0{,}14.$$

Bilirubinémie totale : 3 p. 1.000.

Radiographie du squelette : Une seule altération visible à l'extrémité externe de la clavicule droite, dont la partie inférieure, sur 3 cm. environ, est irrégulièrement érodée et vermoulue ; tout le reste du squelette paraît normal. Le crâne n'a pas été pris.

3) *Evolution. — Terminaison.* — Malgré les antibiotiques et les transfusions répétées, l'évolution de la maladie se précipite, les hémorragies deviennent profuses, l'anémie s'accroit : 1.600.000 G. R. ; le taux des leucocytes atteint 59.000 avec 83 % de cellules leucosiques du type histio-plasmoblastique. Mort dans la nuit du 11 mars 1949. Evolution clinique de 5 semaines.

4) *Autopsie.* — Foie très gros : 2.800 gr. ; rate augmentée, 770 gr. ; ganglions hypertrophiés dans la région axillaire droite et dans la région mésentérique. Reins pâles, macroscopiquement normaux ; plusieurs plaques hémorragiques sur les viscères : cœur, intestin ; épanchement sanglant péricardique.

Squelette : os mous et friables ; tumeurs osseuses : a) à la face postérieure du sternum, tumeur arrondie lisse intéressant toute l'épaisseur sternale à la hauteur de la 4e articulation costale ; elle mesure 5 × 4 × 2,5 cm ; elle est saillante en plateau ; b) à la face postérieure du sternum, tumeur plus petite, à la hauteur de la 6e articulation costale, arrondie de 1,5 cm. de diamètre ; c) au niveau de l'extrémité claviculaire droite, tumeur intra-osseuse de 2 × 1 cm. ; elle correspond à la lacune visible radiographiquement ; d) sur le flanc droit du corps de la 5e vertèbre dorsale, une tumeur osseuse de 3 × 2 cm. ; e) sur le bord gauche de la 3e vertèbre sacrée, petite tumeur de la gros-

seur d'une noisette, que les clichés radiographiques post-mortem ne permettent pas d'objectiver exactement.

5) *Examens histologiques :*

Moelle sternale : elle est totalement métaplasiée, il n'existe plus d'éléments myéloïdes normaux, mais une nappe des cellules réticulaires, les unes indifférenciées, les autres à différenciation plasmocytaire ; la plupart de ces cellules ont des indices nets de malignité. A noter que la moelle, contrairement au sang, est beaucoup plus histiocytaire.

Tumeur sternale : la cytologie étudiée par apposition rappelle par son aspect celle de la moelle sternale ; les plasmocytes sont très nombreux, normaux ou pathologiques.

La coupe montre une masse de cellules isolées les unes des autres, reconnues pour des plasmocytes : proplasmoblastes, plasmocytes avec anomalies de structure et de division, analogues à celles du sang ; les formes binuclées sont nombreuses. Avec les plasmocytes, celules histioblastiques, à protoplasme mal limité, à noyau réticulé, nucléolé et très hypertrophié. La préparation est parcourue par de fines fibrilles collagènes. On reconnait dans la tumeur les restes de lames osseuses, à contours irréguliers, bordées de nombreux ostéoblastes.

Ganglions axillaires. — La coupe est celle d'un ganglion dont l'architecture est bouleversée ; infiltration considérable de cellules isolées les unes des autres, qui sont des plasmocytes à tous les stades de développement, avec des formes jeunes monstrueuses. On note tous les passages d la cellule réticulaire vers le plasmocyte. Pas d'effraction de la capsule.

Rate. — L'architecture est profondément modifiée, avec infiltration importante de cellules plasmocytaires analogues à celles décrites dans le ganglion. Les corpuscules sont effacés, les cordons sont transformés en histioplasmocytes.

Foie. — Infiltration considérable des espaces portés et des travées hépatiques, par des plasmocytes qui ont les mêmes caractères que ceux du foie et de la rate.

Reins. — Même infiltration disséminées dans le tissu interstitiel et au pourtour des vaisseaux. On note par ailleurs, dans de nombreux tubes excréteurs, une substance amorphe éosinophile.

Poumons. — Lésions d'œdème, d'emphysème par places ; épaississement des parois alvéolaires qui se montrent infiltrées de façon massive par les mêmes cellules plasmocytaires.

Pancréas. — Sensiblement normal.

Cœur. — Le myocarde est sensiblement normal ; le péricarde discrètement infiltré de plasmocytes.

Surrénales. — Le tissu parenchymateux est sensiblement normal dans l'ensemble. Les capillaires se montrent bourrés de plasmocytes.

En résumé, l'observation du cas présent, dont l'évolution mortelle a dépassé à peine 1 mois, est faite d'abord d'un syndrome douloureux pelvien que l'autopsie révélera être secondaire à des tumeurs osseuses lombaire et sacrée, puis du développement rapide d'un tableau de leucose maligne, fébrile et hémorragique, dont la formule leucocytaire est à plasmocytes jeunes et pathologiques. L'autopsie et les examens histologiques démontrent une infiltration diffuse ou tumorale de tous les organes et du squelette par les mêmes plasmocytes et par des cellules histiocytaires malignes.

La réalité des leucémies à plasmocytes n'est plus discutée aujourd'hui. Mais les observations en sont rares et chaque nouvelle mérite encore d'être publiée. Celle-ci particulièrement nette puisque pour 50.000 globules blancs, le taux des plasmocytes dans le sang atteint jusqu'à 83 %. L'accord est à peu près fait aujourd'hui pour admettre que la leucémie à plasmocytes ne diffère pas essentiellement du myélome, quelle représente une forme généralisée diffuse et plasmocytémique de la maladie de KAHLER. On retrouve une identité de structure dans les deux aspects de la maladie, un même aspect cytologique, un syndrome humoral avec hyperglobulinérie et inversion $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$.

Cependant, la description des leucoses à plasmocytes dans la majorité des observations publiées les rapproche plus des leucémies subaiguës, que des myélomes vrais. Les signes dominants sont la fièvre, l'anémie, les hémorragies, les signes infectieux, la grosse rate, le gros foie, l'hypertrophie ganglionnaire, alors que le syndrome osseux clinique ou radiologique propre au myélome : douleurs, décalcification, géodes, tumeurs, fractures, reste discret, souvent à peine ébauché, au cours des leucoses.

L'observation présentée, au contraire, associe nettement les signes de leucémie maligne : anémie, hémorragies, fièvre, splénomégalie, hypertrophie ganglionnaire, et des tumeurs osseuses volumineuses et multiples, propre à la maladie de KHALER retrouvées au sternum, à la région lombo-sacrée, à la clavicule droite.

Cette association de tumeurs osseuses nettement sarcomateuses et de leucémie nous permet de parler de leuco-sarcomatose (type STERNBERG) à plasmocytes ou histio-plasmocytaire. Elle est très comparable au chlorome, autre exemple de leucosarcomatose. L'extrême malignité de cette leucosarcomatose plasmocytaire est remarquée sur les caractères cytologiques du plasmocyte très jeune et surtout monstrueux, et par l'évolution galopante de la maladie en un mois.

LES OBSERVATIONS DE LEUCOSARCOMATOSE A METASTASE VISCERALES MULTIPLES

par P. ORDONNEAU et M. GRIVAUX

Cette observation décrit un cas de leucosarcomatose présentant la particularité de l'accompagner de métastases viscérales.

Observation. — Il s'agit d'un homme, Bib... René, âgé de 24 ans, monteur soudeur, entré dans le service le 15 novembre 1948, venant du service du Docteur Leibovici, où il était hospitalisé depuis le 11 novembre pour une affection aiguë, fébrile avec hépatomégalie.

C'est le 15 octobre 1948, alors que notre malade était en parfaite santé apparente, qu'apparaît brusquement une douleur de l'hypocondre droit, à type de pesanteur, sans irradiations. Cette douleur s'accompagne d'une soif vive. Le malade doit cesser son travail et s'aliter. Il ne prend pas sa température.

Son médecin, appelé, ne constate aucun signe anormal et conseille le repos à la chambre.

Peu à peu apparaît une bouffissure du visage et le 25 octobre, pour la première fois, la fièvre est contrôlée. Elle s'élève à 40° 3. Elle s'accompagne de sueurs abondantes. La soif est toujours aussi vive. Les urines sont abondantes et troubles. Un examen d'urine est alors pratiqué qui révèle la présence d'albumine.

Pour la première fois, l'existence d'une importante hépatomégalie est constatée. Rapprochée d'un long séjour en Afrique du Nord, elle conduit au diagnostic d'abcès amibien du foie, et l'on institue la Pénicillothérapie.

La fièvre s'abaisse alors légèrement, mais oscille entre 38° et 39°. L'état général continue de s'aggraver. Aussi le médecin fermement orienté vers l'existence d'une importante hépatomé-

galie, un foie lisse, régulier et ferme, très douloureux. Mais il s'y associe un épanchement pleural droit très abondant envahissant tout l'hémithorax droit, et confirmé par la ponction exploratrice, retirant un liquide citrin. Cette pleurésie n'entraîne qu'une gêne fonctionnelle minime.

Enfin, l'examen des urines révèle la présence d'albumine. La tension artérielle est de 16-9. L'urée sanguine à 1 gr. 05.

Devant cet ensemble syndromique, le diagnostic d'hépatite suppurée est rejeté par le Docteur Leibovici et le malade est passé dans le service le 15 novembre 1948.

L'examen pratiqué le jour même de son entrée montre un malade manifestement fatigué, répondant péniblement aux questions, se plaignant d'une certaine dyspnée et de violentes douleurs de l'hypocondre droit.

Sa température est à 38° 1. Son pouls à 105, sa tension artérielle à 20-12.

La face est pâle, très légèrement bouffie, et l'on remarque d'emblée une exophtalmie droite, assez marquée, avec élargissement de la fente palpébrale et mydriase discrète.

Il existe un œdème de la paroi thoracique, s'étendant en pèlerine, envahissant la région cervicale, l'épaule et le bras droit jusqu'au coude. Cet œdème prédomine à droite. Il reste fort discret à gauche où le membre supérieur est de volume normal. Cet œdème est blanc, dur, ne prenant pas de godet et s'accompagne d'une discrète circulation collatérale.

L'examen du thorax révèle une matité hydrique envahissant tout l'hémithorax droit, tant en arrière qu'en avant, elle ne respecte que la région sous-claviculaire. Dans toute la zone mate les vibrations vocales et le murmure vésiculaire sont abolis.

Le syndrome fonctionnel pulmonaire se résume à une dyspnée peu marquée. Il n'existe ni toux ni expectoration.

L'hémithorax gauche ne semble présenter aucune anomalie.

L'examen du cœur montre une pointe en place, un rythme régulier, des bruits éclatants, en particulier le 2e bruit au foyer aortique. Il n'existe pas de péricardite décelable cliniquement.

L'abdomen est augmenté modérément de volume. Il existe une discrète circulation collatérale de type cavo-cave.

Au palper, la paroi est tendue. Il semble exister une ascite objectivée par une matité de la fosse iliaque droite, ne se déplaçant pas dans le décubitus latéral gauche.

En réalité, il faut attribuer cette déformation de l'abdomen, beaucoup plus qu'à l'ascite, à l'hépatomélagie : le foie est, en effet, énorme. Il est impossible de préciser sa limite supérieure en raison de l'épanchement pleural. Mais le bord inférieur ferme et régulier, s'avance largement dans l'abdomen. A droite, il dépasse franchement l'ombilic et envahit la fosse iliaque. Le lobe gauche occupe l'hypocondre gauche, s'enfonçant sous le rebord costal.

La surface est ferme, lisse et régulière. Ce foie est douloureux dans son ensemble, absolument fixe lors des fortes inspirations.

Il est impossible d'apprécier le volume de la rate, masquée par le foie.

L'exploration des aires ganglionnaires y montre la présence d'adénopathies disséminées, faites de ganglions petits, fermes, mobiles et indolores.

Par ailleurs, la gorge est un peu rouge, la langue sèche.

Le problème diagnostic s'avérait difficile chez ce malade qui présentait un triple syndrome :

Thoracique : constitué par un épanchement pleural très abondant et un syndrome de compression médiastinale.

Hépatique : un très volumineux foie ferme et douloureux et une ascite.

Rénal : révélé par une certaine oligurie à 500 cc., des urines troubles et albuminuriques, avec hypertension à 20-12 et une azotémie à 1 gr. 05.

La recherche des antécédents allait-elle nous apporter des éléments nouveaux ?

Ce malade avait vécu jusqu'à l'âge de 8 ans en Algérie puis était venu en France.

Il n'avait jamais présenté la moindre atteinte morbide en particulier n'avait jamais souffert de troubles digestifs.

Ses parents étaient encore vivants et bien portants. Il avait quatre frères et une sœur, tous en parfaite santé.

Nous demandons alors un certain nombre d'examens de laboratoire :

— Une ponction pleurale : le liquide est citrin, très riche en albumine (63 gr.), à formule presque purement lymphocytaire (81). Cependant, il renferme des polynucléaires (8 %) et des cellules endothéliales (8 %). Il existe de plus de nombreuses hématies.

— Une ponction d'ascite ne ramène que quelques gouttes de liquide sérohémorragique. L'étalement sur lame ne montre pas de germes.

— Une numération sanguine et formule :

Globules rouges	4.420.000
Globules blancs	13.800
Hémoglobine	85 %
Polyneutro	84 %
Eosinophiles	1 %
Moyens mono	8 %
Lymphocytes	5 %
Monocytes	2 %

— Un T. S. de 9' 15".

— Un T. C. de 7'.

— Un S. L. négatif.

— Un culot urinaire qui montre quelques leucocytes isolés, d'assez nombreuses cellules épithéliales et de rares hématies.

— En raison de l'hépatomégalie fébrile et du séjour en Afrique du Nord, nous demandons une recherche des kystes et amibes dans les selles, qui se révèle infructueuse.

D'autre part, nous demandons une exploration hépatique sommaire :

le cholestérol total est à 1 gr. 95 ;
le cholestérol estérifié est à 1 gr. 20 ;
leur raport à 0,66 ;
les lipides totaux sont 12 gr. 20 ;
les protides totaux à 75 gr. ;
dont : sérine, 38 gr. ; globuline, 37 ;
rapport S/G = 1,02.

La cholémie est d'une unité Van den Bergh par litre.

La cholalémie à 2 mg. par litre.

Enfin, le dosage du chlore sérique le montre à 3 g. 51.

Ajoutons encore que la cuti-réaction est positive et que le B.-W. est négatif.

Enfin, un examen ophtalmologique est pratiqué, qui montre :

— un fond d'œil gauche présentant dans la région temporale interpapillo-maculaire une hémorragie paraissant en voie de résorption. A un diamètre papillaire au-delà, une hémorragie récente très foncée sur le trajet d'un vaisseau.

— un fond d'œil droit normal ;

Par ailleurs, la pupille est à bords nets, les artères normales, les veines non dilatées.

Le premier jour, malgré l'existence de cette néphrite azotémique et hypertensive, qui nous semblait difficilement explicable, nous croyons pouvoir envisager comme hypothèse la plus probable celle d'hépatite amibienne, et nous continuons la mycothérapie.

Les jours suivants, la symptomatologie se modifie rapidement. Tandis que la T. A. se maintient à 20-10.

L'atteinte de l'état général s'accentue.

La dyspnée progresse nécessitant une ponction évacuatrice le 17 qui ne soulage guère le malade.

L'exophtalmie droite s'exagère, ainsi que l'œdème thoracique. Un délire léger apparaît dans la nuit du 18 novembre. La soif est vive et le régime de restriction liquide, adopté en raison des signes rénaux, doit être abandonné.

Une tendance ecchymotique au point d'injection s'installe.

Le syndrome physique ne se modifie guère, en dehors de l'ascite qui apparaît plus abondante. Les urines toujours albuminuriques ne renferment que de l'urobiline, mais pas de pigments ni sels biliaires.

L'azotémie s'élève à 2 gr. 25.

La réserve alcaline est abaissée à 40 volumes.

Le chlore globulaire : 1 gr. 93.

Le chlore plasmatique : 3 gr. 57.

$$\text{Rapport } \frac{\text{cl. glob.}}{\text{cl. plas.}} = 0{,}54.$$

La numération montre :

G. R.	4.486.000
G. B.	19.600
Hémoglobine	80 %
Polyneutro	79 %
Eosino	1 %
Moyen mono	15 %
Lympho	5 %

Devant la rapide aggravation de l'état général, l'inactivité de la mycothérapie, nous ne croyons plus pouvoir maintenir l'hypothèse d'une suppuration profonde, en particulier d'une

hépatite suppurée, et nous discutons, soit une tuberculose aiguë, maligne polysséritique, l'hépatomégalie pouvant être interprétée comme une hépatite tuberculeuse ou peut être un gros foie de stase, par compression veineuse. Mais il n'existe pas d'œdème des membres inférieurs et la néphrite azotémique et hypertensive se révèle bien difficile à expliquer.

Soit un néoplasie diffuse, à la fois médiastinale et pleurale, expliquant l'œdème en pèlerine et peut-être l'exophtalmie droite avec mydriase ; quand à l'hypertension, nous avançons l'hypothèse ganglionnaire, entraînant une ischémie du rein et par conséquence directe une hypertension.

Aussi, le 20 novembre au matin pratiquons-nous une ponction sternale.

Le décès se produit dans la matinée. Quelques minutes après la mort, nous pratiquons plusieurs ponctions hépatiques qui ne ramènent que du sang.

La numération de ce même jour montrait :

G. R.	3.860.000
G. B.	40.000
Hémoglobine	65 %
Polyneutro	70 %
Ecosino	1 %
Baso	1 %
Moyen mono	17 %
Lympho	2 %
Monocytes	7 %

De plus, un érythoblaste pour cent leucocytes et 15 noyaux nus, sans cytoplasmes gris, noyaux nucléolés à chromatine finement réticulée que nous croyons pouvoir interpréter comme des cellules leucosiques.

En effet, la ponction sternale, immédiatement colorée révélait une moelle leucosique absolument typique.

95 % des cellules sont faits d'éléments blastiques ayant à peu près les dimensions d'un myélocyte, constitué d'un cytoplasme peu abondant gris bleuté, en couronne autour d'un volumineux noyau nucléolé à fin de réseau chromatinien.

Le monomorphisme de ces éléments est remarquable, ainsi que l'absence de tout stade de transition. L'hiatus leucémicus est indiscutable.

Le reste du myélogramme est fait de quelques érythoblastes et de quelques polynucléaires à noyau abondamment segmenté.

L'autopsie est pratiquée le 21 novembre 1948, vingt-deux heures après la mort.

Le corps est bien conservé.

A l'ouverture de l'abdomen, il s'écoule une ascite peu abondante, citrine, mais hémorragique.

Les anses intestinales sont très météorisées.

Le foie apparaît très augmenté de volume.

On explore l'abdomen au palper. La cavité péritonale est libre, le péritoine intact. Mais on perçoit derrière l'estomac de nombreux noyaux d'une dureté ligneuse, dans la région aortico-rénale et pancréatique. Déjà les reins apparaissent énormes et durs.

On prélève le tube digestif, il est intact à l'ouverture. La rate apparaît alors augmentée de volume.

Le foie, nullement adhérent, est facilement dégagé et enlevé. On parvient ainsi sur la région rétropéritonéale.

Toute la région coeliaque et pancréatique est bourrée de noyaux très durs, siégeant les uns dans le pancréas, les autres à la naissance des artères rénales. Mais ni l'aorte, ni la veine cave ne sont envahies.

On prélève le pancréas.

Les reins sont alors visibles, énormes, et sont prélevés. On ouvre le thorax.

On explore alors au palper la cavité thoracique. On perçoit, au dessus de la coupole diaphragmatique droite, une masse dure et bosselée indépendante du diaphragme, mais par contre absolument adhérente à la lèvre pariétale. Sur toute l'étendue de celle-ci on palpe de nombreux noyaux faisant une discrète saillie.

Cette masse anormale se développe dans le médiastin, derrière le cœur, à droite de la ligne médiane.

On prélève le bloc thoracique.

On voit alors que les faces latérales droite et antérieure du rachis sont recouvertes d'une plèvre très épaisse, faite du même tissu blanchâtre et lardacé, crissant sous le couteau, dont est faite la tumeur thoracique.

On incise cete plèvre, et on découvre le rachis osseux, intact, nullement envahi.

On aperçoit sur toute l'étendue de la plèvre pariétale droite,

des saillies mamelonnées, légèrement végétantes, blanchâtres et dures au palper. Elles ne dépendent que de la plèvre qui est facilement et entièrement décollée des plans sous jacents, qui sont intacts.

Les organes sont alors examinés.

Le foie, doublé de volume, pesant 2 kg. 900, régulier et lisse, de teinte jaune orangé.

On voit à sa face inférieure, deux masses siégeant l'une sous le lobe droit, du volume d'un poing, de couleur blanc rosé, à la surface semée de lignes violacées, recouverte de la capsule de Glisson, l'autre sous le hile englobant la vésicule et s'étendant au lobe gauche, de même aspect.

A la coupe, il s'agit de deux volumineuses métastases arrondies, à limites assez nettes, du volume d'un pamplemousse. Elles sont fermes, mais non très dures, crissant sous le couteau. La surface est lisse, humide et rosée. Le centre est hémorragique et nécrotique. Il existe une striation concentrique, violacée. L'ensemble est très sarcomateux d'aspect. La métastase gauche est identique. Elle entoure complètement la vésicule, mais la cavité de celle-ci est intacte, les voies billaires sont perméables : une pression sur la vésicule injecte le duodénum. Cependant, tout le hile du foie est envahi par la tumeur.

Le reste du foie est gras et congectif.

La rate pèse 690 gr., mais son parenchyme, quoique très congestif, est normal à la coupe.

Le pancréas est envahi dans sa totalité par des noyaux arrondis. A la coupe, le parenchyme normal est réduit à une lame isolant les noyaux. Le plus volumineux de ceux-ci envahit toute la tête de l'organe, les autres s'étendent dans le corps et la queue.

Les reins sont énormes, irréguliers, bosselés, de couleur blanc rosé, leur surface semée de veinosités violacées. A gauche, une coulée néoplasique émergeant du hile envahit tout le pédicule et descend le long de l'urétère. Par contre, les surrénales sont intactes.

A la coupe, les reins sont méconnaissables. Si l'on peut encore reconnaître le bassinet et les calices, le reste de l'organe est fait d'un tissu entièrement néoplasique, blanc rosé, nécrotique et hémorragique, absolument identique à celui des tumeurs hépatiques. On ne peut distinguer le moindre ilot de parenchyme normal.

L'examen des organes thoraciques montre que la masse pleurale droite est contiguë au poumon droit, mais ne l'envahit pas.

Elle remonte le long de la face droite du péricarde qui lui adhère, entoure les veines caves dont les cavités sont libres, mais s'arrête à la bronche souche droite. L'ouverture des voix aériennes montre que la tumeur ne les envahit pas. Au reste, les ganglions, inter-trachéo-bronchiques, quoique volumineux, ne sont nullement néoplasiques.

On ne retrouve pas le thymus.

Le péricarde renferme un peu de liquide. Sa face interne est intacte.

Le cœur est un peu volumineux, le muscle un peu pâle, mais ne présente aucune anomalie.

L'aorte et l'artère pulmonaire sont intactes.

Les poumons sont absolument normaux et ne renferment aucun noyau.

Tous les gros vaisseaux de la base sont intacts, et non envahis par les tissus néoplasiques.

Pour des raisons indépendantes de notre volonté, nous n'avons pu pratiquer l'autopsie du crâne et découvrir ainsi la tumeur orbitaire probablement responsable de l'exophtalmie.

Les examens histologiques montrent que toutes les tumeurs, quelqu'en soit le siège, sont formées d'un même tissu, fait de cellules leucoblastiques, typiques, à noyau nucléolé, à cytoplasme peu abondant, exactement semblables aux leucoblastes de la moelle sternale.

Discussion. — Il s'agit d'un sujet jeune ayant constitué en un mois environ sans aucune manifestation pathologique antérieure, une hémopathie maligne aiguë du type leucosique, caractérisée par l'atypie du syndrome clinique dans lequel faisait défaut les manifestations habituelles des leucoses aiguës. Il n'existait, en effet, aucune anomalie bucco-pharyngée, le syndrome hémorragique se réduisait à quelques ecchymoses aux points d'injection, apparues deux jours avant la mort. Seules, des adénopathies périphériques discrètes pouvaient orienter vers une affection sanguine.

Par contre, il présentait une hépatomégalie de caractère tumoral, un syndrome de compression médiastinale antérieure, accompagné d'une pleurésie hémorragique, et des éléments cliniques et biologiques semblant traduire une néphrite aiguë azotémique et hypertensive.

Devant une symptomatologie aussi complexe, le diagnostic reste hésitant jusqu'à l'issue terminale. Si l'existence d'une hépatite suppurée avec épanchement pleural associé, de caractère compressif, fut rapidement repoussée, car elle ne pouvait expliquer ni l'adénomégalie ni le syndrome rénal, une tuberculose maligne, à la fois polysséritique, ganglionnaire et viscérale, nous a semblé constituer du vivant du malade, l'hypothèse la plus vraisemblable. Nous avions même soulevé le problème d'une de ces tuberculoses réticulotropes malignes, dont la simultitude clinique est grande avec certaines leucoses.

Cependant, dans les dernières heures de l'évolution, l'importance de la compression médiastinale qui ne pouvait vraiment pas relever de la seule pleurésie même abondante, les caractères paradoxaux du syndrome rénal, qui réalisait une hypertention et une azotémie isolée, sans anurie, sans cylindrurie et sans œdème des membres inférieurs, nous avaient orienté vers l'hypothèse d'un processus tumoral diffus, médiastino-pleural, peut-être hépatique et rénal.

Quant à l'exophtalmie accompagnée de mydriase, nous avions cru pouvoir l'attribuer à une irritation du sympathique dorsal dans le médiastin. Nous avions cependant déjà noté ce que cet édifice pathogénique pouvait avoir d'artificiel : malheureusement, nous n'avons pu vérifier anatomiquement l'existence de la métastase orbitaire responsable de l'exophtalmie.

Au reste, l'évolution de cette affection ne devait guère nous laisser le temps de développer les discussions diagnostiques, puisque l'issue fatale se produisit cinq jours après l'entrée du malade dans nos services.

Seul un myélogramme pratiqué in extremis put, avant toute constatation anatomique, apporter un élément décisif, mettant ainsi le point final aux hésitations diagnostiques.

Les observations de leucémies aiguës avec tumeurs viscérales multiples restent rares malgré des explorations hématologiques, en particulier l'extension du myélogramme qui nous semble actuellement faire partie intégrante d'un examen complet.

Dans une revue générale consacrée aux travaux hématologiques de ces dernières années par BETHELL et STURGIS, nous n'avons pas trouvé mention d'une seule observation analogue à la nôtre.

Par contre, en France, HUGUENIN, DELARUE et SARACINO ont publié en 1941, l'observation d'un lymphosarcome cervical, chez qui la radiothérapie, a déclenché une explosion leucosique

avec découverte anatomique de tumeurs viscérales multiples, en particulier hépatiques.

En 1947, Layani avec ses collaborateurs ASCHKENAZY et SICOT rapportaient la très intéressante histoire d'une leucose aiguë avec infiltration leucémique de la paroi rectale réalisant une véritable virole d'aspect tumoral.

A cette occasion, il notait la rareté de telles observations et signalait deux cas analogues, l'un de GITTNIS et HAWKLEY, l'autre de HAIHING, KIMBALL et OSMONDE, concernant des leucémies à monocytes avec localisation rectale.

Il convient de noter cependant que l'existence de métastases viscérales multiples au cours des leucosarcomatoses est expressément signalée par AUBERTIN.

Notre observation, comme toutes celles de leucoses aiguës à tumeurs, pose le problème des frontières nosologiques fragilement édifiées entre les réticulosarcomes, la lymphosarcomatose de KUNDRAT, la leucosarcomatose de STERNBERG et les leucoses aiguës à tumeurs.

On sait, en effet, combien, malgré les travaux histologiques contemporains, d'OBERLING en particulier, la distinction anatomique et clinique est malaisée entre les proliférations néoplasiques, accompagnées ou non du passage des cellules tumorales, dans la circulation sanguine.

Le diagnostic qui, bien entendu, ne peut être envisagé que du seul point de vue histologique est, en effet, possible lorsqu'il s'adresse à des éléments déjà différenciés des lignées réticulo-endothéliales, lymphoïdes ou myéloïdes, mais reste un problème presque insoluble lorsqu'on est en présence d'éléments celullaires indifférenciés.

On peut cependant noter que les réticulosarcomes n'ont qu'une faible tendance à essaimer leurs éléments tumoraux dans la circulation sanguine. Cependant, dans son bel ouvrage sur la réticulose histiomonocytaire maligne aiguë, équivalent de la leucose aiguë au niveau du tissu réticulo-endothélial, CAZAL note l'existence possible de tumeurs.

Il convient cependant de signaler que les formes de transition avec les leucoses aiguës semblent possibles, puisque VARADI puis Prosper Emile WEILL, PERLES et FOUREST, ont apporté des observations où apparaît l'association d'un processus réticulosarcomateux et d'un processus leucosique. De même PICARD, PERRIN et HORVENO ont publié l'observation d'une sarcomatose cervico-médiastinale associée à une leucémie aiguë.

Ce sont de telles observations qui ont conduit ASKANAZY à soutenir la théorie tumorale des leucémies, tant lui semble fragile la distinction entre les cancers réticulo-endothéliaux et les proliférations leucosiques.

Au total le problème des limites du réticulosarcome semble à peu près résolu.

Il est loin d'être de même pour le groupe morbide constitué par la lymphosarcomatose, la leucosarcomatose et les leucoses à tumeurs.

L'existence même de la lymphosarcomatose est controversée, et nombre d'auteurs estiment que lorsque le tableau clinique est vraiment pluricentrique d'emblée, il s'agit presque toujours de réticulosarcome.

La leucosarcomatose de STERNBERG, par contre, réalise une effection beaucoup plus nettement caractérisée.

Dans la description princeps de STERNBERG, il s'agit d'une hémopathie évoluant en deux phases tranchées. La première, durant souvent des mois, est caractérisée par l'existence d'une tumeur médiastinale, de type lymphoblastique, sans signes hématologiques de leucose. La deuxième phase, généralement de courte durée, est caractérisée par l'explosion d'un syndrome leucosique à la fois clinique et hématologique.

La tumeur initiale est toujours retrouvée à l'autopsie. Elle siège dans le médiastin dans 82 % des cas pour LOUET. Mais elle peut siéger dans les ganglions retropéritonéaux (FLASHMANN et LEOPOLD), dans la séreuse pleuropéritonéale (MARTIN).

Depuis la publication initiale de STERNBERG, nombreux ont été les travaux consacrés à l'étude de la leucosarcomatose.

Citons, en particulier, les études d'ensemble de WEBSTER, de LOUET, de FLASHMANN et LOEPOLD.

Les observations récentes en ont été rapportées par BOGART, VERGER, BOUSSER, NEYDET et FABRE, par LEFEBVRE, par FEVRE, J. MAIRE et ses collaborateurs, et, enfin, par JAMBON, BENTRAND et IZARN.

La physiopathologie de la poussée leucosique terminale apparaît très simple dans la conception de STERNBERG, à laquelle se rattache AUBERTIN. Les tumeurs réalisent d'abord une malignité enclose, puis, plus ou moins rapidement, sans que nous puissions en apprécier le déterminisme profond, la fragile barrière des limites tumorales s'effondre, et les cellules néoplasiques diffusent dans le sang.

Mais une telle conception doit être discutée à la lumière des ponctions d'organes hématopoïétiques, en particulier médullaires. Il semble, et il en était ainsi dans notre cas, que la ponction sternale soit appelée à ramener, bien avant le stade leucémique, un fragment de moelle ne pouvant conduire qu'au diagnostic de leucose aiguë.

Toutes les difficultés nosologiques sont facilement résolues par Bertrand qui admet l'indentité fondamentale des lymphosarcomatoses, leucosarcomatoses et leucémies lymphoïdes ou lymphoblastiques.

Il semble par contre que DEBRE et son école n'admettent de classer dans le cadre des leucosarcomatoses que les observations ayant possédé une plus ou moins longue phase purement tumorale, sans signes hématologiques de leucose. Mlle GRUMBACH et LEVY font leur une telle conception et présentent leur observation de leucose aiguë avec tumeur pancréatique comme une véritable leucose aiguë, absolument distincte des leucosarcomatoses.

Il convient du reste de noter que les tenants des conceptions dualistes ou unicistes sont les mêmes qui s'opposent quant à l'origine de la cellule leucosique : entité cellulaire absolument isolée, sans aucun rapport avec les lignées normales pour BESSIS, pour MALLARME ou ne représentant que la forme la plus jeune des lignées lymphoïdes et myéloïdes pour SABRAZES et l'école bordelaise, GIRAUD, CAZAL, BERTRAND et l'école de Montpellier.

Nous avouons, par notre part, nos difficultés à faire un choix pertinent entre ces deux théories. Nous croyons pouvoir cependant considérer la leucosarcomatose et les leucoses aiguës à tumeurs comme une seule et même affection, et cette conception est une justification du titre de notre communication.

En dehors de sa rareté, notre observation présente un exemple d'hypertension maligne avec lésions du fond d'œil, survenue très rapidement chez un adulte, indemne jusque là de toute hypertension, des chiffres normaux avaient été, en effet, notés quelques mois auparavant par son médecin.

Nous croyons pouvoir l'interpréter comme la conséquence de la lésion rénale. La transformation de type sarcomateux de la totalité du parenchyme rénal explique suffisamment le développement d'une ischémie rénale presque expérimentale. On reconnaît, en effet, la faible vascularisation des tumeurs sarcomateuses, liée à l'absence de vaisseaux néoformés. Par ailleurs,

une coulée néoplasique infiltrait largement le pédicule rénal gauche, jouant peut-être le rôle de la bandelette de cellophane des expériences de GOLDBLATT.

Quant à l'azotémie, elle s'explique par la suppression de tout parenchyme rénal fonctionnel, mais peut-être également par un élément extrarénal dont on peut rapprocher la discrète hyperglobulinémie.

QUATRE OBSERVATIONS DE LEUCOSARCOMATOSE DE TYPE STERNGERG

par R. de GRAILLY, A. P. LACHAPELE, L. FAURE, H. LEGER et J. BIRABEN

La première observation est relative à un jeune homme de 18 ans, entré à la fondation pour une énorme adénopathie cervicale gauche. La biopsie et l'adénogramme montrèrent l'existence d'un lymphosarcome à cellules jeunes dominantes, du type prolymphoblastome. Il existait une petite opacité médiastinale et une rate augmentée de volume, mais non palpable. L'examen du sang montrait un processus leucémiant à 40.000 leucocytes par millimètre cube, avec de nombreux lymphocytes et quelques cellules jeunes voisines de l'hémocytoblaste. Il existait un myélogramme typique de leucémie aiguë. Malgré la radiothérapie, le malade a été rapidement emporté.

Le deuxième cas est celui d'un militaire de 24 ans, chez lequel une radioscopie systématique décèle une adénopathie médiastinale. La biopsie d'un petit ganglion sus-claviculaire montre une nappe homogène de lymphoblastes. Un syndrome de compression médiastinale intense s'installe parallèlement au développement des ganglions trachéo-bronchiques. Un épanchement pleural droit survient. La radiothérapie fait rétrocéder rapidement l'adénopathie médiastinale. Mais, sans transition, surviennent une néphrite azotémique, des localisations osseuses, surtout pelviennes, extrêmement nombreuses et une hypertrophie hépatique douloureuse avec météorisme abdominal. La phase pré-terminale est caractérisée par un état leucémique avec 54.000 leucocytes dont 7 % de lymphoblastes, 58 % de lymphocytes, par une hypertrophie ganglionnaire de tous les territoires et l'absence de tout syndrome hémoragique.

Ces faits méritaient d'être rapprochés d'autres observations personnelles antérieurement publiées et notamment celle de

R. de GRAILLY, LAPORTE, J.F. TRAISSAC et H. LEGER, in thèse de MESNARD sur l'adénogramme où il s'agissait aussi d'une leucosarcomatose à forme ganglionnaire périphérique, avec un minimum de ganglions médiastinaux, et celle de H. LEGER et J. DUBREUIL à point de départ trachéo-bronchique, révélée par une leucose aiguë, à tendance lymphoïde avec purpura hémorragique.

L'intérêt de ces observations réside d'abord dans leur rareté : Jean BERNARD en compte une centaine dans la littérature médicale, nous en apportons quatre.

Mais cet auteur décrit surtout la localisation médiastinale la plus habituelle et les formes abdominales plus rares. Nous apportons deux observations atypiques par leur mode de début et leur localisation dominante : l'une cervicale, l'autre périphérique, polyganglionnaire.

Enfin, la leucosarcomatose présente un intérêt au point de vue de la pathologie générale :

1° Son mode de généralisation diffère des processus métastasiants, car elle est une maladie de système : les localisations à distance paraissent produites par un mécanisme d'induction, c'est-à-dire par l'éclosion quasi simultanée de foyers multiples sous l'influence, semble-t-il, de la même cause diffusée dans l'organisme, et encore indéfinie, stimulatrice des efflorescences néoplasiques.

2° On peut la rapprocher des leucémies avec tumeurs cutanées, mais, dans ces hémopathies, c'est le processus leucémique qui commence, les localisations aux téguments étant secondaires. Dans la leucosarcomatose, la succession des phénomènes est l'inverse : le lymphosarcome précède, la leucémie suit.

3° Cette affection représente en clinique humaine une réplique aux travaux expérimentaux d'OBERLING et GUERIN, et de beaucoup d'autres sur la transmission alternée de la leucémie et de la lymphosarcomatose chez la souris.

OBSERVATIONS DE LEUCOSARCOMATOSE

par Jean OLMER, M. MONGIN et RABINOVITZ

Dans ces observations, les auteurs s'attachent à montrer que la leucosarcomatose est une entité clinique méritant d'être conservée se traduisant par un premier stade de tumeur localisée bientôt suivi de leucose aiguë rapidement évoluée.

Ici, le myélogramme ne révéla le processus leucosique que tardivement, dans d'autre cas ce processus est précoce mais demeure cliniquement latent.

Observations. — A. A..., âgé de 18 ans, sans antécédents notables, entre dans le service le 3 juin 1950 pour :

Un syndrome médiastinal constitué depuis 15 jours par :

— Des signes fonctionnels respiratoires : toux non productive presque aboyante, et gêne respiratoire accrue par le décubitus ;

— Des signes fonctionnels digestifs : dysphagie pour les solides sans régurgitation ni vomissement : anorexie, constipation ;

— Des algies peu intenses vers les fosses sus-épineuses.

Et par ailleurs :

— Amaigrissement, température ayant atteint 38° ;

— Une adénopathie servicale au tout début ;

— Pas de prurit.

Le malade se présente à l'examen, légèrement subfébrile, en assez bon état général. L'examen révèle une rate palpable sous les fausses côtes, de nombreux petits ganglions inguinaux et axillaires, le ganglion cervical signalé n'étant alors plus perceptible.

On met en œuvre divers examens complémentaires :

— B. W. est négatif ;

— La cutiréaction à la tuberculine négative aussi ;

— La vitesse de sédimentation globulaire est notablement accélérée : 1re heure : 50 mm. ; 2e heure : 83 mm. ; 3e heure : 94 mm. ; 24e heure : 128 mm.

— Le fond de l'œil est normal.

— La formule et numération sanguine révèle une leucocyte à polynucléaire neutrophiles et 6 % d'éosinophiles :

G. R. : 4.200.000 ; 75 % d'Hb ; Anisocytose et poïkilocytose.

Plaquettes ; 212.000.

G. R. : 15.000 ; PN 75 ; PE 6 ; Grands Lymphocytes, 4 ; Petits lymphocytes, 15.

Le myélogramme est normal :

Série blanche granuleuse : 69.

Myéloblastes	1
Myélocytes neutrophiles.....	12
Myélocytes éosinophiles	1
Métamyélocytes neutrophiles	13,5

Métamyélocites éosinophiles	4,5
Polynucléaires neutrophiles	35,5
Polynucléaires éosinophiles	1,5

Série blanche lymphocytes : 8,5.

Grands lymphocytes	4,5
Petits lymphocytes	4

Série histiomonocytaires : 9.

Cellules histiomonocytaires	9

Série rouge normoblastique : 13.

Normoblastes basophiles	1,5
Normoblastes polychromatiphiles.	6
Normoblastes orthochromatophiles	5,5

— Deux radiographies thoraciques prises à quelques jours de distance, montrent une coulée opaque, homogène, à contours nets, légèrement polylobés, qui englobe et déborde de toute part, surtout sur le bord droit, le pédicule cardio-vasculaire.

Sur des tomographies cette coulée présente son maximum dans les plans antérieur et moyen du médiastin, et offre avec évidence les limites polybées nettement tracées des images ganglionnaires.

— Enfin, l'extirpation et la biopsie de l'un des petits ganglions axillaires vient apporter le diagnostic, étant donné que :

« La structure ganglionnaire normale n'est plus reconnaissable. Il s'agit d'une nappe cellulaire homogène dépassant la capsule pour infiltrer le tissu conjonctif adjacent. Elle est constituée par des éléments de type lymphocytique ou lymphoblastique et comporte d'assez nombreuses mitoses. Il faut admettre de ce fait la nature néoplasique maligne du processus. Il présente soit un processus tumoral à type lymphosarcomateux, soit un processus de lymphoblastose. » (Dr PAYAN)

Donc, lymphosarcome du médiastin qui est vu, peu après le début clinique, d'emblée au stade de généralisation au tissu lymphoïde, avec polynucléose neutrophile. La radiothérapie est commencée le 10 juin 1950.

Dès lors, très rapidement, il semble que l'on puisse obtenir une rémission. En effet, du 10 au 21 juin, le malade reçoit 3.000 r (soit 250 r par jour en alternant les champs) sur le médiastin supérieur et sur les aisselles, et l'on assiste :

— Sur le plan clinique : à la disparition presque immédiate des signes fonctionnels médiastinaux ;

— Sur le plan radiologique, à la fonte quasi complète de l'opacité massive qui bloquait le médiastin. Ne persiste sur le cliché de face, qu'une ombre arrondie, en grisaille, sur le bord droit du sommet du pédicule vasculaire du cœur. Sur les clichés de profil, les espaces pré et rétro-cardiaques et l'aire trachéo-bronchique sont libres et clairs.

— Sur le plan hématologique, le 13 juin, soit 3 jours après le début de la radiothérapie, la formule et numération sanguine est la suivante :

Globules rouges : 4.500.000 avec 77 % d'Hb. Anisocytose et Poïkilocytose.

Plaquettes : 220.000.

Globules blancs : 6.000.

Polynucléaires neutrophiles	74
Polynucléaires éosinophiles	4
Polynucléaires basophiles	1
Grands lymphocytes	8
Petits lymphocytes	12
Monocytes	1

De telle façon, que le 2 juillet le bilan est relativement plus satisfaisant :

— Cliniquement : l'état général est excellent, le poids a augmenté de 5 kg. Le jeune malade est très actif, turbulent, et n'accuse plus le moindre signe fonctionnel.

Il n'existe plus une seule des microadénopathies périphériques trouvées au premier examen. La rate est à peine percutable. Le 30, on interrompt la radiothéraphie après un total de 5.250 r (thorax et aisselles).

— Du point de vue hématologique :

Formules de numération restent normales.

Globules rouges : 4.800.000 ; hémoglobine, 80 % ; Anisocytose et Poïkilocytose.

Plaquettes : 240.000.

Globules blancs : 9.000.

Polynucléaires neutrophiles	65
Polynucléaires éosinophiles	7
Polynucléaires basophiles	1
Grands lymphocytes	10
Petits lymphocytes	15
Monocytes	2

Or, dès le 3 juillet, l'évolution se fait brutalement vers une généralisation leucosarcomateuse avec syndrome hémorragique, mais sans que réapparaisse, à aucun moment, un des éléments du syndrome médiastinal initial.

Cliniquement : Se produit une deuxième efflorescence de microadénopathies périphériques : d'abord un ganglion rétro-auriculaire fixé, ligneux, gros comme un poids chiche, puis un autre sur le sommet du crâne, tandis que le premier très douloureux subit une évolution pseudo-inflammatoire ; enfin, d'autres sous angulo-maxillaire, dans la masse du trapèze gauche et dans le cuir chevelu.

En même temps, la courbe remonte à 38° et s'y installe définitivement le 10 juillet, oscillante, désarticulée, allant jusqu'à 39°. Cette fièvre, que rien dans l'examen viscéral n'explique, va résister à la pénicilline (1 million d'unités à partir du 11 juillet). Le malade garde le lit, apathique, vertigineux, douloureux.

Dès le 3 juillet, on reprend les séances de radiothérapie sur le thorax et les aisselles ; on irradie également les adénopathies périphériques qui cèdent parfois en 24 heures, mais réapparaissent aussitôt en d'autres points.

— Du point de vue hématologique : leucocytose, lymphocytose neutropénie.

Le 13 juillet, formule et numération :

Globules rouges : 4.500.000 avec 90 % d'Hb.

Plaquettes : 200.500.

Globules blancs : 10.500.

P. N. 48 ; P. E. 4 ; L. P. 48.

Le 19 juillet : le myélogramme présente 100 % d'éléments de la série lymphoïdes dont :

23 % de grands lymphocytes ;

7 % de petits lymphocytes ;

70 % de lymphocytes jeunes.

Après le 20 juillet, cette évolution va encore s'accélérer :

Cliniquement : la fièvre inexorable, bien que ne dépassant jamais 39°, confine le malade dans son lit, et se complète peu à peu d'un tableau d'adynamie et de confusion. Le poids tombe de 4 kg. Le malade n'est pas transportable et l'on doit bientôt interrompre le traitement par les rayons X, après un total par conséquent de 6.000 r. répartis en 24 séances de 250 r. chacune sur 6 champs alternés (2 champs antérieurs droit et gauche et

2 champs postérieurs droit et gauche pour le médiastin supérieur ; 2 champs axillaires droit et gauche et une séance de 250 r. sur les ganglions périphériques (cuir chevelu surtout).

Par ailleurs, le foie déborde de 3 travers de doigts les fausses côtes et atteint 14 cm. Sur la ligne mamelonnaire, le pôle inférieur de la rate est perçu à 3 travers de doigt du rebord costal ; il est dur et son volume augmente de jour en jour.

Enfin, apparaît un syndrome hémorragique : ce sont d'abord de petites gingivorragies tenaces ; puis très vite se constituent des hématomes spontanés sur les membres, d'autres aux points d'appui et dans les zones d'injection ; des pétéchies couvrent le thorax, les muqueuses conjonctivales du voile et de la luette. L'hémiface gauche est couverte d'ecchymoses. Cependant, il n'y a pas d'hémorragie viscérale. Le signe du lacet est positif ; le sang est incoagulable, le temps de saignement est normal.

On pratique 3 transfusions hémostatiques (200 cc. les 18 et 22 juillet, 100 cc. le 25 juillet) et on ordonne Adrenoxyl, vitamines C,P et K. Le temps de coagulation revient alors à la normale et le caillot est normalement rétracité.

Une exploration hématologique le 22 juillet, confirme le processus en cours :

Formule numération sanguine :

Globules rouges : 2.900.000 avec 35 % d'Hb.

Plaquettes : 100.000.

Globules blancs : 30.000.

P. N. 11.

P. L. 60.

G. L. 28 présentant 3 ou 4 nucléoles.

Cellules jeunes 1.

Splénogramme : Tissu lymphoïde composé de 97 % de lymphoblastes, gros noyau par rapport au protoplasme réduit à une simple bordure.

Nombreux nucléoles.

2 % sont des petits lymphocytes.

0,75 % sont des polynucléaires neutrophiles.

0,25 % sont des normoblastes orthochromatiques.

L'évolution devient suraiguë à partir du 3 juillet, en un peu plus de trois semaines. Le 26 juillet, la famille emporte le malade couvert d'une profusion d'éléments hémorragiques cutanés et muqueux ; la rate a doublé de volume ; les adénopathies

périphériques sont multiples et forment, dans les plis inguinaux et axillaires, de grosses masses dures et peu mobiles.

Ainsi, cette observation peut être schématiquement divisée en deux périodes :

1) apparition d'un syndrome médiastinal discret par compression ganglionnaire associé à une splénomégalie et à des adénopathies périphériques peu volumineuses. A ce stade, l'état général est parfaitement conservé ; le sang et la moelle osseuse gardent leur intégrité. La biopsie d'un ganglion superficiel révèle pourtant l'ubiquité de l'atteinte morbide. La radiothérapie, instituée rapidement, amène une régression évidente du processus tumoral en trois semaines.

2) L'amélioration apparente ne dure pas ; une aggravation brusque survient avec fièvre, polyadénopathies, d'aspect inflammatoire, hépatosplénomégalie, syndrome hémorragique, anémie, atteinte médullaire et sanguine.

Cliniquement, cette observation entre tout à fait dans le cadre de la leucosarcomatose telle que l'a relatée STERNBERG de 1903 à 1916. Elle se superpose, trait pour trait, à la description classique qu'AUBERTIN a donné de cette affection. Celle-ci, d'après cet auteur, frappe presque exclusivement les sujets jeunes de sexe masculin. Chez notre malade, elle évolue en deux phases.

La première, tumorale préleucémique, est marquée par l'existence d'un syndrome de compression médiastinale dont on peut discuter l'origine thymique ou ganglionnaire. L'examen décèle parfois déjà des adénopathies périphériques dont l'étude histologique révèle la nature sarcomateuse. Exceptionnellement, les ganglions profonds de l'abdomen semblent au point de départ de la tumeur (WARTHIN). Le sang est normal, seulement mentionne-t-on alors une certaine polynucléose que nous avons aussi retrouvée.

La durée de cette période est difficile à fixer. Chez notre malade elle fut particulièrement brève car les premières manifestations cliniques ne précèdent que de quelques semaines la mise en œuvre de la radiothérapie. Celle-ci a été entreprise dans tous les cas où l'on a découvert un tel ensemble clinique.

C'est habituellement en cours du traitement par les rayons X que brutalement apparaît la leucémie. La tableau change soudain : la fièvre jusque là absente ou modérée, oscille, l'anémie progresse accompagnée d'un syndrome hémorragique, d'une hépatosplénomélagalie croissante. Tandis que les granulocytes dis-

paraissent, le sang est envahi de cellules leucosiques. Ces éléments anormaux sont plus ou moins comparables à ceux qui composent les tumeurs ganglionnaires ; il s'agit de cellules jeunes peu ou non différenciées, dont le type le plus fréquent est peut-être lymphoblastique.

Leurs caractères ne sont pas assez spécifiques pour leur mériter le nom de « cellules leucosarcomateuses » (STERNBERG). La mort survient en quelques semaines.

Au point de vue hématologique et anatomique, notre observation présente quelques particularités qui la différencient de la leucosarcomatose de STERNBERG. Au début, le diagnostic de lymphosarcome s'imposait avec le remaniement de la structure ganglionnaire, le monomorphisme cellulaire avec présence de mitoses, et, enfin, l'effondrement de la capsule. Le sang était alors normal avec leucocytose modérée et polynucléose. Fait capital, la moelle osseuse, dans la mesure évidemment où on peut en juger par un prélèvement localisé, était normale.

Puis la généralisation s'est faite ; l'atteinte ganglionnaire s'est multipliée. Le foie et la rate ont été touchés, ainsi qu'en témoignent leur hypertrophie et la ponction splénique qui n'a ramené presque exclusivement que les lymphoblastes. La moelle osseuse a participé au processus puisque le 2° n'était composé que d'éléments lymphoïdes avec une majorité de formes jeunes ; pour expliquer la présence en si grande abondance de ces cellules, il faut supposer que le prélèvement s'est fait par hasard en plein nodule lymphomateux. COOPER et WATKINS ont d'ailleurs insisté sur le caractère micronodulaire de l'envahissement médullaire dans les lymphosarcomes.

Enfin, le sang lui-même s'est modifié : apparition d'une anémie rapide, d'une hypoplaquettose, d'une granulopénie, d'une lymphocytose importante avec lymphocytes anormaux, nucléolés, et quelques cellules blastiques. Ainsi, c'est la faible proportion dans le sang circulant des cellules embryonnaires qui distingue notre cas d'observations classiques de leucosarcomatose où ces éléments se trouvent en abondance dans les hémogrammes (jusqu'à 70-98 % du taux leucocytaire pour AUBERTIN).

Le tableau terminal chez notre malade était celui d'une leucose lymphoïde aiguë sub-leucémique. Par là, il se rapproche des observations d'ASKANAZY (leucose lymphoïde à forme de leucosarcomatose), de CROIZAT, FRAISE et MOEL, de PALIARD, PLACHUT et BERTOVE qui, en raison de la lymphocytose sanguine sans lymphoblastose pure, hésitent sur l'inter-

prétation ; ils intitulent leur observation « leucémie lymphoïde ou leucosarcomatose complexe à forme de tumeur médiastinale prédominante ». Chez le malade de HUGUENIN, DELARUE et SARACINO, il s'agissait -d'un lymphosarcome généralisé mais avec cryptoleucose lymphoïde d'emblée. MOUQUIN, MACREZ et BASTIN ont également fait le diagnostic de cryptoleucose chez un jeune malade porteur d'une tumeur médiastinale, et d'adénopathies périphériques alors que le sang ne présentait qu'une banale polynucléose.

En fait, on se trouve en pratique devant deux ordres de fait : dans le premier, le malade présente au début une tumeur isolée, le plus souvent médiastinale, et un examen hématologique complété par un myélogramme ne montre aucun signe de leucose. C'est dans un second stade que celle-ci apparaît, revêtant une marche aiguë et rapidement mortelle. Dans ce groupe entrent notre observation et celle récente d'EVEN, VIBERT et COLBERT. D'autre fois, au contraire, le myélogramme montre des lésions importantes. Il s'agit de malades vue au second stade, mais parfois aussi de leucose précoce mais cliniquement latente. Nous avons récemment recueilli deux observations entrant dans ce groupe.

Observation. — M. Ray... H., âgé de 23 ans, présente le 25 mai 1951 des adénopathies cervico-médiastinales importantes avec hypertrophie des amygdales. A la biopsie de l'une d'elles on découvre un lymphosarcome lymphoblastique. L'hémogramme est normal avec une simple polynucléose (73 %) sans leucocytose (6.400 G.B.). La moelle osseuse n'est pas examinée.

Sous l'influence de la radiothérapie immédiatement mise en œuvre, les masses ganglionnaires du cou et du thorax fondent rapidement. Le traitement assez bien supporté, est poursuivi jusqu'à un total de 2.750 r. Mais au bout de trois semaines d'irradiation, soit un mois après le début clinique, apparaissent en quelques jours de la fièvre, un syndrome hémorragique grave à la fois cutané et viscéral et de nouvelles adénopathies. Le foie et la rate jusque là normaux augmentent rapidement de volume.

Le malade est alors hospitalisé dans notre service. L'hémogramme est complètement transformé avec 110.000 G.B. par mm3 et 95 % de cellules lymphoïdes. Le myélogramme révèle une lymphocytose considérable à 78 %. On entreprend un traitement par l'A.C.T.H. à la dose de 100 mg. par jour, le test de Thorn étant nettement positif. Le taux et l'équilibre leucocytaires sont rapidement influencés. Par contre, le syndrome hémorragi-

que s'aggrave et le malade meurt dans le coma six jours après son entrée à l'hôpital.

Observations. — Rey Ghislain, âgé de six ans, présente en mai 19515 un syndrome médiastinal d'apparition rapide avec une atteinte légère de l'état général. La radiographie révèle une volumineuse tumeur médiastinale qui disparait en un mois d'irrations par les rayons X. Aucun examen hématologique n'a été fait à cette époque.

L'amélioration ne dure pas plus de quinze jours. Rapidement l'état général décline. La pâleur s'accentue, des épistaxis apparaissent.

Le malade entre dans le service le 13 septembre ; il présente à ce moment-là le tableau classique d'une leucose aiguë. Anémie intense avec ecchymose, foie et rate un peu augmentée de volume, polymicrodénopathies. Le temps de saignement est prolongé, le signe du lacet positif.

Dans le sang : anémie intense, plaquettopénie, leucopénie puis leucocytose mais avec 90 % puis près de 100 % de lymphocytes.

La moelle ne contient presque exclusivement que des éléments lymphocytiques et lymphoblastiques.

L'évolution est rapidement fatale ; des hématuries très abondantes apparaissent. Les transfusions sont impuissantes à juguler l'anémie. Le petit malade est emporté mourant par sa famille. Il meurt le 5 octobre 1951.

Ainsi, dans ces deux observations, l'affection est survenue chez un adulte jeune et chez un enfant avec un premier stade tumoral et un deuxième, leucose aiguë qui lui a très rapidement succédé après un traitement par les rayons X, mais c'est seulement à cette période que le myélogramme a été pratiqué. Il a montré dans les deux cas la présence en abondance d'éléments lymphoïdes.

Evidemment, la variété clinique et anatomique peut être beaucoup plus grande que le laisse entendre la description classique si bien adaptée à nos observation. CROIZAT, REVOL et GUINET ont insisté sur ces leucosarcomatoses à lésions complexes ; ils citent VARADI dont le malade présentait à la fois, une prolifération lymphadénique et un réticulosarcome, analogue à celui de P. E. WEIL, PERLES et FOUREST chez lequel la leucoblastose hépatoganglionnaire coexistait avec une réticulose maligne atteignant rate et moelle osseuse. Quant au cas de CROIZAT et de ses collaborateurs, il est d'un polymorphisme extrême car l'atteinte des ganglions variait avec les régions, lymphosarco-

mateuse dans les unes, lymphadéniques dans les autres, la rate montrant des nodules sarcomateux à côté d'une réticulomyélogranulomatose diffuse. La moelle oseuse par contre, était peu touchée dans son ensemble, alors que la ponction comme dans notre cas avait frappé en plein nodule sarcomateux.

Devant une telle richesse d'altérations anatomiques, nous regrettons de n'avoir pu pratiquer l'autopsie de nos malades. Elle nous aurait sans doute révélé beaucoup plus que les ponctions d'organes même multipliés. Celles-ci ne représentent guère que des points de repère, qui peuvent être trompeurs dans un affection dont les lésions semblent aussi peu systématiques, à la fois polymorphes et nodulaires.

Nous ne prendront pas parti dans la controverse qui persiste au sujet de la pathogénie de la leucosarcomatose. A la suite de STERNBERG, et AUBERTIN incline en ce sens, certains pensent que le processus leucosique est secondaire à un essaimage à point de départ sarcomateux. D'autres invoquent une excitation par la tumeur du processus embryogénique de la moelle osseuse.

Mais, pour d'autres, il s'agirait d'emblée d'un processus leucosique qui entrerait dans le cadre des leucémies à tumeurs.

La tumeur précède-t-elle toujours la leucose ou dans certains cas sont-elles simultanées, l'altération hématopoïétique restant latente ou au second plan ? Ce qui est indiscutable c'est que la leucosarcomatose a une unité clinique certaine puisqu'on retrouve, dans tous les cas, un stade tumoral localisé, bientôt suivi d'un tableau d'une leucose aiguë. A ce titre son isolement nous paraît justifié. Quand à sa nature, elle participe de l'ignorance dans laquelle nous sommes encore de l'exacte signification du processus leucosique. Elle affirme cependant les étroites relations qui existent entre celui-ci et le processus sarcomateux et que des recherches expérimentales classiques ont permis d'affirmer. Comme l'écrit Jean BERNARD, « leucosarcomatose fournit certains des maillons de la chaîne qui unit leucoses et lymphosarcomes ».

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Tumeur. — La tumeur siège presque toujours dans le médiastin antérieur, souvent dans la région thymique. Beaucoup plus rarement elle est abdominale, se développant soit au niveau des ganglions rétro-péritonaux (FLASHANN, AUBERTIN et J. LEREBOULET), soit sur l'iléon (WARTHIN, PALTAUF), soit sur la séreuse péritonéale (MARTIN). STERNBERG classe dans

le même groupe des cas où la tumeur était mammaire, durc-mérienne ou crânienne. Ce sont là faits exceptionnels ; en règle générale, la tumeur est médiastinale.

Elle est lobulée, atteignant au moins le volume du poing, souvent très volumineuse et pouvant occuper tout le médiastin. Sa consistance est ferme ; sa couleur d'un gris blanchâtre avec des zones hémorragiques.

Elle est adhérente et envahissante et il est difficile de la séparer des organes voisins qu'elle infiltre (péricarde, plèvre, diaphragme, plastron sterno-costal).

L'examen histologique confirme l'invasion de la capsule et l'infiltration des organes voisins. La tumeur est formée d'une nappe uniforme de cellules lymphocytoïdes, leucoblastiques ou riederiformes analogues à celles que nous avons vues apparaître dans le sang.

Tantôt, et le plus souvent, les cellules ressemblent à de petits lymphocytes ; l'aspect histologique est celui du lymphocytome malin de MENETRIER ; nous avons dit qu'il s'agissait parfois en ces cas de micro-lymphoblastes.

Tantôt les cellules sont plus grandes et représentent comme des hémocytoblastes, des lymphoblastes.

Tantôt par l'aspect atypique et bourgeonnant, plurilobé du noyau, les cellules tumorales ressemblent beaucoup aux cellules de RIEDER.

Tantôt enfin, comme dans le cas d'AUBERTIN, il s'agit de grosses cellules irrégulières à gros noyaux clairs irréguliers allongés, bourgeonnants, parfois multiples à protoplasma clair non basophile et on parle de sarcome atypique.

On voit encore dans le tissu tumoral de grandes cellules d'aspect macrophagique, des capillaires dont la paroi est formée de cellules endothéliales, un très fin réticulum.

Leucose. — A la tumeur s'associe une infiltration leucosique diffuse des organes, identique à celle qui définit la leucose aiguë classique.

La moelle grise ou rouge est manifestement hyperplasique ; elle est infiltrée par des cellules lymphoïdes identiques à celle de la tumeur primitive. A côté de ces cellules, on trouve encore quelques hématies nucléées, quelques myélocytes, quelques mégacaryocytes.

La rate souvent augmentée de volume (son poids peut atteindre 2 kg.) est homogène, rougeâtre, sans formation nodulaire ;

histologiquement, elle est formée par une nappe diffuse de cellules lymphocytoïdes ou atypiques au milieu desquelles les follicules de Malpighi sont impossibles à reconnaître.

Les ganglions sont souvent augmentés de volume et même quand ils sont normaux à l'œil nu, ils apparaissent complètement transformés par une infiltration diffuse constituée par les cellules de la tumeur.

Les formations lymphoïdes du tube digestif subissent la même transformation.

L'infiltration lymphoïde peut être trouvée en d'autres viscères, particulièrement le foie.

On distingue, de cette infiltration diffuse, les tumeurs localisées trouvées parfois dans certains organes (ovaires dans le cas de LOUET).

PATHOGENIE NOSOLOGIQUE

L'origine des cellules anormales du sang a longtemps été discutée, les uns pensant avec STERNBERG que ces cellules (cellules leucosarcomateuses) venaient directement de la tumeur, les autres qu'elles étaient engendrées par l'hyperplasie diffuse du tissu leucopoïétique comme au cours des leucoses classiques.

L'importance de cette divergence a peut-être été exagérée. Il semble que la tumeur médiastinale d'une part, les tissus leucopïétiques (qui théoriquement ne paraît pas obligatoire) ont été constatés dans toutes les observations que nous avons pu étudier. Et le problème qui se pose est celui des rapports chronologiques de la tumeur et de la leucose viscérale. La tumeur est-elle préalable à la leucose, est-elle anatomiquement une tumeur mère comme elle l'est cliniquement ? Ou bien tumeur et infiltration leucosique sont-elles contemporaines, la tumeur restant moins longtemps latente et se révélant la première ? Il est difficile de choisir entre ces deux hypothèses. Tout au plus peut-on noter que les adénomégalies, la splénomégalie expressément mentionnée dans certains cas au stade aleucémique, que l'infiltration leucoblastique de la moelle décelée chez notre malade avant que n'apparaisse la leucémie, montrent que dans certains cas au moins la leucose viscérale est précoce.

Peut-être faut-il être éclectique et admettre que tantôt la tumeur précède la leucose, tantôt tumeur et leucose sont simultanées.

Il est plus important de noter que la leucosarcomatose fournit

certains des maillons de la chaîne qui unit leucoses et lymphosarcomes. Les éléments qui composent cette chaîne sont les suivants :

— Lymphosarcome avec formule sanguine leucémique mais sans infiltration leucosique des tissus leucopoïétiques (?).

— Lymphosarcome sans leucose.

— Lymphosarcome avec infiltration leucosique des tissus leucopoïétiques sans formule sanguine leucémique.

a) Les cellules qui forment la tumeur et infiltrent les tissus sont très différents des leucoblastes habituels des leucoses aiguës (?).

b) Les cellules tumorales sont des leucoblastes plus ou moins altérés.

— Leucose aiguë leucémique ou aleucémique débutant par une adénomégalie médiastinale leucosique, c'est-à-dire limitée et non envahissante.

— Leucose aiguë commune.

L'étude des leucémies expérimentales, des leucoses de la souris en particulier fait connaître des syndromes très comparables à la leucosarcomatose, caractérisés aussi par l'association d'un sarcome et d'une leucémie.

Comme le chlorome, la leucosarcomatose appartient à la fois aux leucoses et aux tumeurs malignes localisées et témoigne des liens étroits qui unissent les deux processus.

DIAGNOSTIC

Au stade aleucémique, devant une tumeur médiastinale médiane à l'évolution rapide, la maladie de HODGKIN, le lymphosarcome du médiastin sont évoqués. Il n'est souvent possible de séparer l'une de l'autre ces deux affections que lorsque l'apparition d'un ganglion périphérique permet une biopsie ou une ponction.

Dans ces cas mêmes, on doit habituellement se contenter du diagnostic de lymphosarcome. Peut-être la pratique systématique de la ponction sternale permettra-t-elle, comme dans un de nos cas, de reconnaître précocement l'infiltration médullaire et de porter le diagnostic de leucosarcomatose avant que le sang soit leucémique.

Si la biopsie ne met pas nettement en évidence l'invasion de la capsule, on peut croire, plutôt qu'à une leucosarcomatose, à

ces rares leucoses qui débutent par une adénomégalie médiastinale. L'autopsie seule distinguera ces adénomégalies bien encapsulées de la tumeur sarcomateuse envahissante.

Au stade leucémique, le diagnostic est habituellement facile. Seuls certains chloromes extrathoraciques ou abdominaux, nés des parois osseuses peuvent prêter à erreur. De telles localisations sont exceptionnelles et sont exceptionnellement isolées. Parfois, la tumeur médiastinale reste latente et l'on croit à une leucose aiguë commune. L'attention peut alors être attirée soit par l'aspect anormal des cellules leucémiques (AUBERTIN), soit par la découverte, lors d'un examen radiologique systématique d'une grosse tumeur médiastinale. Parfois la tumeur est découverte à l'autopsie.

LEUCOSES A TUMEURS

L'existence de tumeurs patentes et latentes précédant ou accompagnant les leucoses aigues n'est pas un fait exceptionnel. Nous en avons rapporté ici quelques exemples qui nous ont paru particulièrement instructifs et qui montrent que le domaine des leucoses à tumeurs débordent largement le cadre des deux formes schématiques mais rares connues sous le nom de Chlorome et de Leucosarcomatose.

LEUCOSE AIGUE A TUMEURS MULTIPLES OSSEUSES ET PROLIFERATION DE LEUCOBLASTES DANS LES GANGLIONS ET LES ILOTS LYMPHOIDES INTRA-PANCREATIQUES

Une très belle observation rapportée par MM. R. GRUMBACH et F.M. LEVY (travail de la clinique médicale des enfants, Hôpital des Enfants Malades - Professeur Robert DEBRE.)

I. — OBSERVATION RAPPORTEE PAR MM. R. GRUMBACH ET F.M. LEVY

« — L..., né le 26 janvier 1942, entre salle Guersant le 17 août 1946. Peu de jours auparavant sa mère qui l'avait placé à la campagne, l'avait repris afin de le mettre en traitement à Paris, l'enfant ayant représenté à plusieurs reprises, lors de son séjour en province, des poussées fébriles, sur lesquelles on a d'ailleurs guère de renseignements. En outre, il était très fatigué, trainant la jambe droite qui semblait douloureuse et avait perdu quatre kilos en moins de six mois. En février 1946, l'enfant bien portant jusque là, avait eu de la fièvre pendant deux à trois jours (40° environ) ; il n'avait été constaté aucun signe de localisation et tout était rentré dans l'ordre en apparence. Deux ou trois semaines plus tard, nouvel épisode semblable, puis, en mai, troisième poussée fébrile, au cours de laquelle l'enfant se plaignit

du côté gauche. Cependant, cette fois aucun signe précis n'avait été découvert et très vite du reste la température était revenue à la normale. C'est dans ces conditions que le petit L... avait quitté Paris, un séjour à la campagne semblant indiqué. Rien ne permet, au premier abord, de rattacher formellement entre eux tous les épisodes fébriles et de faire remonter à six mois le début de la maladie. Tout en envisageant cette hypothèse qui devait nous paraître de plus en plus probable, et ne sachant à peu près rien de ce qui s'est passé les trois derniers mois, nous restons les premiers jours de l'hospitalisation dans l'incertitude sur la date à laquelle la maladie actuelle a commencé.

Il y a peu à retenir des antécédents : naissance à terme, après une grossesse normale ; otite à trois semaines ; coqueluche à huit mois ; court épisode fébrile à deux ans. L'enfant n'a ni frère ni sœur, sa mère est bien portante ; on n'a pas d'information sur l'état de santé actuel du père.

A. — L'examen physique à l'entrée ne fournit aucune indication positive, tous les organes paraissent cliniquement normaux malgré la pâleur, l'adynamie, l'amaigrissement qui montrent déjà une profonde atteinte de l'état général (poids à l'entrée, 12 kg. 800 pour une taille de 1 m. 03). Les recherches complémentaires donnent également un résultat négatif : réaction cutanée à la tuberculine, puis intra dermo réaction négatives, absence de bacilles de Koch dans le liquide recueilli par tubage gastrique, radiographie du thorax normale (24 août), séro-diagnostic des infections typhique, paratyphique et mélitococcique négative. Une hémoculture pratiquée le 23 août ne pousse pas. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine, ni cylindres en quantité importante, ni pus. L'urée sanguine est à 0 gr. 40 le 9 septembre. L'examen oto-rhino-laryngologique donne le résultat suivant : « Tympans normaux rhino pharyngite légère. Rien au sinus. Présence de végétations adénoïdes. L'état du nez et des oreilles ne paraît pas pouvoir expliquer la pyrexie » (Docteur THA). Enfin, le premier hémogramme (21 août) montre une anémie encore légère (3.640.000 hématies) et une granulopénie assez frappante étant donné la fièvre (3.800 leucocytes dont 44 % de polynucléaires neutrophyles), mais faisant penser aussi bien à une infection du groupe typhique qu'à une hémopathie. Ni la clinique, ni le laboratoire ne fournissent d'arguments positifs en faveur de la première hypothèse : sans l'exclure on commence à craindre la leucose aiguë, non seulement devant les résultats de l'examen du sang mais en tenant compte des épisodes fébriles des mois précédents, apparus en dehors de tout signe

de localisation, et des phénomènes à vrai dire peu manifestés les premiers jours de l'hospitalisation. Une première, puis une seconde ponction sternale furent blanches, par incidents techniques nullement fortuits mais relativements fréquents. Il fallu recourir à la ponction de la crête iliaque pour obtenir un myélogramme lisible. Il n'y eu dès lors (13 septembre) aucun doute sur le diagnostic devant l'envahissement de la moelle osseuse, par des leucoblastes représentant 80 % des éléments cellulaires présents.

Pendant ces premières semaines d'hospitalisation la température reste irrégulière, variant de 37° à 39° avec des intervalles d'apyrexie. L'état général continue de s'aggraver ; l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement s'accentuent ; l'enfant reste confiné au lit. A plusieurs reprises se produisent des vomissements, accompagnés de douleurs de siège assez imprécis vers la base du thorax. Enfin, la pâleur devient de plus en plus frappante, avant même que l'anémie soit très prononcée.

B. — Dans une deuxième période, inaugurée le 10 septembre par l'apparition d'une petite ecchymose à l'angle interne de l'œil gauche, se manifestent des signes traduisant cliniquement la teinte sanguine et l'altération des organes hématopoïétiques ; il n'est pas besoin de souligner longuement la date tardive de l'entrée en scène de ces signes par rapport au début de la maladie.

1) L'ecchymose de la région orbitaire gauche, d'abord peu développée accroit rapidement ses dimensions ; elle s'accompagne d'un œdème rougeâtre des téguments environnants. Le 30 septembre on note l'apparition d'une ecchymose semblable à droite. Puis, l'exophtalmie très marquée des deux côtés quoique imparfaitement symétrique, frappe à première vue et fait penser à un chlorome.

2) Une adénomégalie discrète, d'abord axilaire puis plus étendue et plus nette se manifeste vers le même moment ; ganglions durs, de taille inégale, mobiles indolores, nombreux mais de volume peu important dans les deux aisselles, plus volumineux dans la région rétro-maxillaire. En outre, se développent progressivement deux masses dans l'hypochondre gauche : l'une assez interne profonde, mobile cependant sur le plan postérieur, augmentant de volume jusqu'à envahir une bonne partie de l'épigastre, l'autre située dans la région splénique. Cette dernière fut considérée du vivant du malade comme une rate augmentée de volume. L'autopsie devait montrer que la rate était normale,

et que les tuméfactions perçues dans l'hypochondre gauche ne pouvaient être que pancréatique et ganglionnaire.

3) Enfin, les ostéalgies des membres inférieurs, qui avaient, quoique discrètes, existé dès avant l'hospitalisation, s'accentuent et complètent le tableau clinique pendant cette seconde période.

C. — A partir de la deuxième quinzaine d'octobre, on assiste à la dernière phase de l'évolution : stade terminal caractérisé par la cachexie, l'extension du purpura (genoux et scrotum), l'apparition de phénomènes hémorragiques (épitaxis, gingivorragies, hémorragies intestinales) et douloureux diffus, l'aspect globuleux de l'abdomen et l'évasement de la base du torax, frappants chez cet enfant devenu extrêmement maigre. La température, à peine subfébrile les dernières semaines, s'élève à nouveau les 29 et 30 novembre et l'enfant meurt le 1er décembre 1946.

Seules parmi les diverses thérapeutiques (parmi lesquelles l'administration d'uréthane n'eut aucune utilité), les transfusions sanguines avaient paru avoir un effet médiocre et passager d'ailleurs, sur la formule sanguine et l'état général.

Nous donnons, par ailleurs le résultat des examens hématologiques successifs. Un examen du fond d'œil pratiqué le 27 novembre, avait montré une importante stase papillaire à droite, des vaisseaux sinueux à gauche. Mais ce qui donne de l'intérêt à cette période terminale, ce sont les lésions du squelette dont nous avons pu suivre radiologiquement l'évolution. A noter que la calcémie était normale (110 mgr. le 23 octobre), la phosphatasémie basse (1,5 u Borandsky à la même date).

Sur les clichés thoraciques du 24 août et du 3 septembre, les côtes et le rachis dorsal, la région scapulaire apparaissent normaux. Le 3 octobre, l'aspect radiographique du crâne est encore quasi normal, « tout au plus peut-on noter un certain manque d'homogénéité de la trame osseuse » (M. MIGNON).

Par contre, des clichés de l'ensemble du squelette faits le 23 octobre et le 19 novembre montrent des lésions considérables.

1) *Régions scapulaire et thoracique, membres supérieurs, 23 octobre.* — Aggrandissement et confluence des taches claires de l'épiphyse humérale dont certains atteignent la grosseur d'un grain de mil ; sur toute la hauteur de la diaphyse cavité médullaire élargie et anormalement claire. Les travées de l'omoplate sont entièrement remaniées ; sur toute sa surface l'os prend

un aspect finement piqueté, particulièrement net au milieu du col, de la coracoïde et de l'acromion. A cette date, enfin, aspect pommelé des vertèbres dorsales.

2) *Bassin, 23 octobre.* — Aspect réticulé, trabéculaire des ailes iliaques ; la crête iliaque donne par endroit une image de double contour. L'anneau ischio-pubien est troué de petites tâches claires vaguement arrondies.

19 *novembre.* — Mêmes anomalies, plus accentuées. Ailes iliaques criblées d'images lacunaires arrondies, mal limitées, de la taille d'une pièce de 50 centimes. Au niveau de l'épine iliaque antéro supérieure gauche, l'image est interrompue par une ombre floue : la corticale est rompue, les parties molles sont envahies par la tumeur osseuse proliférante.

3) *Fémur, os de la jambe.* — Elargissement et clarté anormale de la cavité médullaire de la diaphyse fémorale, plus marquée le 19 novembre que le 23 octobre. Structure de l'extrémité supérieure profondément remaniée, avec aspect moucheté dû à la juxtaposition de taches claires sans limite nette et de zones de condensation osseuse ; tous signes s'accentuant entre le 23 et le 19 novembre. Le 19 novembre, au tibia gauche plage irrégulière de décalcification dans le tissu spongieux juste au dessus du cartilage de conjugaison ; des deux côtés. image de dédoublement de la corticale sur le bord externe du péroné.

4) *Crâne, 23 octobre.* — De profil de très grosses lésions de la voute sont visibles sous la forme d'une juxtaposition de petites taches, les unes d'ostéoporose, les autres d'hyperostose, réalisant un aspect finement granité. La structure du diploé s'est totalement bouleversée ; il est hérissé de piquants perpendiculaires à la corticale. Par place, la tablette externe est complètement résorbée. L'ensemble donne un aspect en brosse. A la base, lésions plus discrètes ; la selle turcique est grellée de fines taches claires.

19 *novembre.* — Lésions considérablement accentuées. Notamment de profil, table interne atteinte à son tour ; particulièrement dans la région lambdatique où elle paraît érodée et floue ; lésions de la base très prononcées avec clinoïdes postérieures mal dessinées, épaissies à contour flou ; selle turcique finement trouée ; de face, aspect granité de la voute. Aspect en brosse du diploé. Table interne complètement résorbée au niveau de la bosse pariétale droite. Aspect finement réticulaire du massif facial.

5) Enfin, sur les clichés du 23 octobre et du 19 novembre, sont

visibles de fins liserés polycycliques d'opacifications se projetant dans l'aire rénale droite et en dedans d'elle devant le rachis. Ces images ont été interprétées rétrospectivement comme liées à la présence des tumeurs pancréatiques et ganglionnaires trouvées à l'autopsie.

***

En résumé. — Cliniquement, leucose aiguë ayant évoluée en trois périodes : phase de fièvre irrégulière et d'atteinte de l'état général sans signe net de localisation ; phase d'apparition de signes cliniques évocateurs, phase terminale. Hématologiquement, anémie avec granulopénie progressive quoique moins marquée à un ou deux examens (sans doute à la suite des transfusions) ayant rapidement fait penser à la leucose aiguë mais sans leucoblastose sanguine à aucun moment ; diagnostic rendu certain dès le premier myélogramme par sa très grande richesse en leucoblastes pathologiques.

Telle était la position que nous avons adopté du vivant du malade. L'autopsie devant nous apporter confirmation sur l'essentiel et réserver deux surprises : l'existence de véritables tumeurs non seulement osseuses et ganglionnaires, mais pancréatique, l'absence de toute atteinte hépatique ou splénique.

II. — RESULTATS ANATOMIQUES

a) Protocole d'autopsie

1) *Crâne.* — Aspect extérieur du crâne : nombreuses taches ecchymotique et de consistance ramollie sur la voûte. A l'ouverture du crâne, on note que les grandes ailes du sphénoïde gauche et la petite aile droite paraissent brûnatres, bosselées et de consistance molle (on prélève un fragment de la dure mère adhérant à la petite aile droite).

On enlève les parois supérieures des deux cavités orbitaires (on garde la droite qui présente une zone tumorale à sa face inférieure). L'exploration de l'orbite ne montre pas de saillie osseuse, mais des deux côtés la dissection des éléments mous de l'orbite montre un hématome rétro-occulaire (prélèvement du nerf optique).

2) *Thorax.* — Poumons et cœur, RAS. Plèvre adhérente à droite avec épanchement hémorragique. Prélèvement d'un ganglion axillaire.

3) *Abdomen.* — Liquide hémorragique intra-péritonéal. As-

caries dans le duodénum. Volumineuse masse de la région pancréatique entourée de ganglions, prélevée en bloc.

Prélèvement d'adénopathie, juxta rénale, et juxtapancréatique. Gros ganglion nécrosé iliaque externe, adhérent aux os iliaques. Foie, reins, rate, microscopiquement normaux (prélèvements).

b) Histologie

Ganglions. — Sur toutes les coupes examinées, l'architecture ganglionnaire est bouleversée et on ne reconnaît ni centre germinatif, ni tissu ganglionnaire, ni trame réticulaire ; un seul des ganglions prélevés montre encore en une petite zone de la périphérie quelques éléments normaux (lymphocytes jeunes) et un fragment de tissu lymphatique bordé par des cellules tuméfiées faisant saillie dans sa lumière. Le reste de la surface de cette coupe est un véritable semis de cellules « sarcomateuses » qui frappent par l'inégalité de leur taille et l'identité de leur aspect. Certaines de ces cellules ne dépassent pas la taille d'un lymphocyte, d'autres sont volumineuses, manifestement monstrueuses. Elles sont toutes caractérisées par le contraste qui existe entre leur noyau basophile très grand et leur cytoplasme réduit à une mince couronne se décolorant très facilement en rose par l'éosine ; le cytoplasme de certaines cellules est parfois impossible à discerner et la cellule semble réduite au seul noyau. La plupart des éléments sont mononuclés mais d'autres ont 3, 4 ou 5 noyaux parfois bien nets, arrondis ou ovalaires qui les font presque ressembler à des mégacaryocytes à proto-plasme réduit.

Ces noyaux revêtent deux aspects suivant le caractère de leur chromatine ; les uns sont très foncés, très basophiles, occupés par des mottes de chromatine arrondies, très nombreuses au point qu'on ne peut pas les distinguer de nucléoles et qu'elles donnent au noyau un aspect mûriforme très particulier, le hérissant sur toute la surface de petits monticules arrondis chromatiniens. D'autres noyaux sont plus pâles et on distingue un réseau chromatinien assez fin à peine plus foncé aux intersections de mailles ; dans ces noyaux on voit des nucléoles à peine plus pâles que le reste du noyau, ils n'ont pas la nette basophilie des nucléoles de leucoblastes normaux, ils sont nombreux dans un même noyau ; parfois même géants, ils occupent la moitié de la surface nucléaire.

Certains noyaux sont bourgeonnants et présentent des aspects d'amitose, mais il y a beaucoup moins d'aspects de ce genre dans les coupes de ganglions que sur les frottis de moelle osseuse et

on ne retrouve que de rares noyaux segmentés en grains de café.

D'ailleurs, sur la plupart des coupes, l'étude des éléments cellulaires n'est possible que sur quelques cellules périphériques, car la majeure partie de la surface du ganglion est formée par une masse nécrosée dans laquelle on reconnaît à peine les ombres juxtaposées des leucoblastes monstrueux détruits.

Pancréas. — Il existe un véritable fourmillement de leucoblastes pathologiques qui s'insinuent entre les acini pancréatiques, les refoulant et les déformant.

La structure même des cellules pancréatiques n'est pas modifiée et on reconnait même dans une zone peu envahie des ilots de Langerhans d'aspect normal.

Il existe une réaction sidéreuse inter-lobulaire assez importante envahie elle-même par endroits par des coulées leucoblastiques. Dans la lumière de certaines veines et dans les lymphatiques distendus, on voit de véritables amas de leucoblastes.

Dure-Mère. — L'envahissement revêt ici deux aspects. L'un en plaques d'éléments juxtaposés sans trame comme dans les ganglions, d'autres insinués entre les lames de tissu fibreux dure-mérien, forment de petits amas dont certains écrasés en forme de virgule, et des bandes très fortement basophiles et constituées par de très nombreux noyaux difficiles à distinguer tant ils sont pressés les uns contre les autres.

Nerf optique. — Le même aspect s'observe en un point de la gaine du nerf optique ou les noyaux sarcomateux éclatés dessinent d'inégales zébrures d'un bleu noir.

Voûte orbitaire. — Nombreux leucoblastes sarcomateux dans la moelle.

Rate. — Très riche en corpuscules de Malpighi, structure et morphologie cellulaire paradoxalement normales.

Rein. — Normal.

Foie. — A faible grossissement, le foie semble normal. Espace porte et travée hépatique ont gardé leur topographie habituelle.

Au grossissement plus fort on reconnait quelques rares ilots hématopoïétiques avec hématies nuclées qui témoignent d'une certaine reprise d'activité embryonnaire du foie.

III. — DISCUSION ANATOMO-CLINIQUE

L'ensemble des faits indiqués dans le détail ne paraît pas susceptible d'une autre interprétation que celle d'une leucose aiguë. Il s'agit bien de son histoire clinique y compris la longue période du début pendant laquelle, sur plusieurs mois, se sont succédés des épisodes fébriles et s'est altéré l'état général bien avant qu'aucun signe apparaisse sur le niveau des organes hématopoïétiques. Il n'y a pas à revenir sur la durée relativement longue de la leucose aiguë, ni sur la pauvreté symptomatique des premières semaines voire des premiers mois d'évolution, points dûment établis par des publications antérieures (DEBRE, LAMY et THIEFFRY). Le taux peu élevé de la leucocytose est également un fait dont la présence est maintenant reconnue. BERTRAND a consacré récemment une monographie très documentée à ces « leucoblastes aleucémiques » ; de même PATRASSI et sa publication sur « la myélose sub leucémique ».

DEBRE, LAMY et THIEFFRY dans deux observations ont découvert fortuitement une leucose par un examen systématique qui révéla une hypertrophie du foie et de la rate chez un enfant dont la santé n'inquiétait pas ses parents. Jean BERNARD cite un cas analogue où une adénopathie axillaire chez un enfant apparemment en parfait état fit reconnaître la leucose.

Jean BERNARD signale que la leucoblastose existe fréquemment sans que le nombre de globules blancs soit augmenté ; la leucose fait parfois défaut pendant toute l'évolution ou apparaît tardivement liée à l'augmentation considérable de la leucoblastose absolue.

Le diagnostic, comme il est habituel en pareil cas, repose donc exclusivement sur les caractères cytologiques des éléments retirés par ponction sternale. Ce sont eux qui, du vivant du malade, permettent de ne pas se laisser tromper par la symptomatologie si réduite du début. Ce sont eux aussi qui, une fois la maladie localisée au système hématopoïétique, interdisent d'envisager toute autre cause d'anémie et granulopénie.

Jean BERNARD signale d'ailleurs dans les processus leucosiques qu'il n'est pas rare de constater ni leucocytose, ni leucoblastose sanguine. Parfois la leucose n'est aleucémique que pendant une partie de l'évolution, la leucoblastose sanguine apparaissant soit au début, soit plutôt à la fin de la maladie. Mais le plus souvent en ces cas, la leucose reste de bout en bout aleucémique. La leucopénie est liée à la diminution des polynucléai-

res à la neutropénie. Leucopénie et neutropénie peuvent être importantes et le leucogramme rappelle alors celui d'une aplasie, d'une agranulocytose. On sait actuellement rechercher l'hyperplasie médullaire leucosique qui se dissimule derrière cette aplasie sanguine. Le diagnostic de la leucose leucopénique aleucémique est une des acquisitions les plus précieuses de la ponction sternale.

Il est néanmoins nécessaire, étant donné les traits si particuliers marquant cette observations et pour se montrer absolument affirmatifs, d'envisager les hémopathies susceptibles même exceptionnellement de se manifester ainsi.

De la maladie de HODGKIN à la maladie d'ALBERS-SCHONBERG aucune des hypothèses faites dans cet esprit ne supporte l'examen. Malgré les énormes lésions osseuses, dont l'aspect est d'ailleurs tout autre que dans le myélome multiple, il n'y a pas à songer à cette maladie dont le tableau clinique est très différent et que permettent d'excluse, en outre, le jeune âge du malade, l'importance de l'adénomégalie et la rapidité de l'évolution.

L'idée d'une myélose aplasique avec leucoblastose réactionnelle est facile aussi à écarter en raison à la fois de l'absence de tout facteur étiologique, chimiothérapique notamment, susceptible d'en expliquer le déclenchement, de l'importance de la leucoblastose médullaire et de son caractère paralymphoblastique, et de la prolifération tumorale des organes hématopoïétiques vérifiés à l'autopsie. Les autres causes possibles de leucoblastoses non leucosiques étudiées elles aussi récemment par J. BERNARD et N. P. MASSE ne sont pas non plus à envisager ici.

Enfin, il est deux diagnostics, non envisagés du vivant du malade, que les résultats immédiats de l'autopsie ont fait discuter : celui d'une tumeur maligne avec métastases multiples ; celui surtout d'un réticulo-sarcome ou d'une réticulose maligne, les deux termes étant d'ailleurs de sens bien voisins. L'anémie, la granulopénie, les hémorragies font, en effet, partie du tableau de ces réticuloses malignes dans lesquelles les constatations d'autopsie se rapprochent de celles faites au cour de l'autopsie. Ici encore, la question est histologique et plus encore cytologique, les résultats des ponctions d'organes faits in vivo devant avoir le pas sur les constatations nécroptiques qui montrent bien la strutures des organes au moment de la mort, mais renseignent mal sur les caractères cytologiques des éléments pathologiques

et moins encore sur leur aspect antérieur. On peut, en effet, constater à l'issue d'une leucose aiguë l'apparition de tumeurs du type réticulo-sarcomateux (voir BESSIS) indice sans doute d'une poussée terminale de différenciation. Nous n'aurions donc pas été en peine d'expliquer la présence de tumeur à structure réticulaire sans pour autant renoncer au diagnostic de la leucose aiguë.

En fait, la question ne se posait pas ainsi car sur les coupes les tumeurs se montraient faites de cellules n'ayant pas l'aspect des cellules réticulaires.

Mais c'est l'étude d'un myélogramme qui fait le mieux ressortir les caractères cytologiques des éléments pathologiques auxquels nous avons eu affaire. Leur aspect a légèrement varié du 13 septembre au 28 novembre ; voici quelques éléments rencontrés sur le premier myélogramme (A noter particulièrement l'aspect incisé « en grain de café » en plusieurs noyaux).

Voici le compte rendu du second :

94,5 % pour cent des cellules ont été comptées comme les leucoblastes. Voici leurs caractères.

Taille. — Des plus variables. Certains à peine plus gros qu'une hématie ; d'autres d'un diamètre de 20 à 25

Tous les intermédiaires s'observent.

Forme. — Généralement arrondie ou ovalaire. — Aucun élément n'a les contours particuliers des cellules réticulaires.

Cytoplasme. — Très réduit dans la plupart, souvent aucun cytoplasme visible, d'autres éléments ont un cytoplasme un peu plus développé logé dans une encoche du noyau ou visible sur une faible partie seulement du pourtour nucléaire. Nulle part de couronne régulière autour du noyau. Teinté généralement bleu très pâle. Dans certaines cellules quelques granulations azurophilles.

Noyau. — Forme très variable. La plupart arrondis, quelques-uns polycycliques ou même d'aspects franchement bourgeonnants. Structure chromatinienne extrêmement fine dans certains avec réseau très tenu, dans d'autres un peu moins fine et surtout moins régulière avec par places des petits amas de chromatine irrégulièrement distribués.

Nucléoles. — Très rarement dur. Certains, un seul très volumineux. Dans la plupart des noyaux, pas de nucléole visible

sur nos préparations (coloriés au May Grunwald-Giemsa). Le fait est assez courant dans la leucose aiguë de l'enfant et ne nous incite nullement à mettre en doute le caractère leucoblastique des cellules. Quelques noyaux sont finement vacuolisés. Assez nombreuses cellules en division.

La variété relative des caractères cytologiques n'apparaît qu'à l'analyse ; à un examen d'ensemble, les caractères communs l'emportent de beaucoup et donnent bien l'impression de monotonie habituelle sur les mylogrammes de leucose aiguë.

En définitive, l'étude du myélogramme, pierre angulaire du diagnostic, amène à affirmer catégoriquement la leucose aiguë. Doit-on préciser davantage et parler de leucose aiguë lymphoblastique ou autre myéloblastique ? Nous sommes peu favorables à l'opposition de deux types schématiques de la maladie ; DEBRE et LAMY ont, à plusieurs reprises, soutenu l'unité anatomo-clinique de la leucose aiguë avec des arguments qui n'ont rien perdu de leur valeur. Cellule pathologique au premier chef, le leucoblaste de la leucose aiguë ne saurait en aucun cas être considéré comme un myéloblaste ou un lymphoblaste normal. Même lorsque morphologiquement il ressemble de très près à l'un ou à l'autre de ces éléments, il s'en distingue par un caractère fondamental, d'une autre signification physio-pathologique : l'arrêt du processus maturatif. Le leucoblaste pathologique, quel que soit son aspect, est incapable d'évoluer vers une forme lymphocytaire ou granuleuse normal.

Est-ce à dire qu'il n'existe aucune possibilité de classement des « leucoblastes » de la leucose aiguë ? Malgré les difficultés souvent rencontrées, il serait étrange qu'une cellule pathologique fut indemne de toute attache avec aucun élément normal et aussi qu'il existât des leucoses aiguës à plasmocytes par exemples alors que les leucoblastes des formes habituelles de leucose aiguë ne marqueraient jamais leur apparentement à la ligne lymphoïde ou myéloïde. Et si l'on pensait avec notamment MALLARME qu'ils se rattachent communément à l'hémocytoblaste ou même à un élément histioïde « préhémocytoblastique » (FIESCHI et ATALDI). Il faudrait convenir que les termes de leucoblastes et de leucose sont assez mal choisis. Mais il n'en est pas toujours ainsi.

Dans cette observation comme d'ailleurs dans la plupart des leucoses aiguës observées chez l'enfant (voir les travaux de BERTRAND fondés surtout sur les recherches des grains peroxydasiques), les éléments rencontrés ont des caractères nette-

ment lymphoblastiques : structure médiocrement fine du noyau, où la chromatine ne forme pas un réseau régulier, rareté des cellules ayant plus d'un nucléole. Il serait tentant d'utiliser pour désigner ces leucoblastes, la terminologie de NAEGELI, en marquant par le vocable de « paralymphoblastes » à la fois le caractère hautement pathologique des cellules, et leur orientation inachevée vers la lignée lymphocitaire. Mais, ceci dit, les détails morphologiques n'influent guère sur le tableau anatomo-clinique, et nous verrons que l'observation illustre bien l'indépendance des localisations de la prolifération leucoblastique par rapport à ses caractères cytologiques, il faut noter cependant que les tumeurs peuvent se développer au cours de n'importe quelle forme cytologique de leucose aiguë.

IV. — COMMENTAIRES

Le trait le plus frappant dans l'histoire de ce malade et surtout dans les constatations nécroptiques, est assurément la présence d'une tumeur intra-pancréatique. Certes, la constatation de véritables masses néoplasiques de siège varié au cours de la leucose aiguë n'est pas un fait d'exception. Cependant, on n'a pas trouvé, souvent, de tumeur du pancréas. On ne saurait employer ce mot dans les cas assez fréquents où à l'examen histologique, on reconnaît à l'intérieur de l'organe quelques ilots leucoblastiques. CLELAND, dans une revue générale sur les infiltrations leucémiques mentionne sans détail des observations personnelles d'infiltrations leucémiques du pancréas « suffisantes pour troubler les fonctions de cet organe ». Les mentions de tumeurs pancréatiques au cours des myélomes sont un peu plus nombreuses (PINEY et RIACH ; PATECK et CASLE ; HEFFERMAN, avec occlusion intestinale par compression due à la tumeur). La tumeur pancréatique, apparemment liée àla présence d'importants amas lymphoïdes, fait partie intégrante d'un ensemble de tumeurs du système lymphatique ; beaucoup de ganglions étant le siège d'un processus semblable.

L'importance de l'atteinte squelettique ne mérite pas moins d'être soulignée. Du point de vue sémiologique d'abord. Depuis que DEBRE et LAMY ont insisté sur la fréquence des manifestations douloureuses ostéo articulaires au cours de la leucose aiguë en l'absence le plus souvent de tout signe radiologique, on a plus d'une fois constaté qu'il pouvait aussi exister dans la leucose aiguë avec ou sans manifestation clinique, des signes radio-

logiques de lésions osseuses. Sans donner une bibliographie complète de ce sujet (que BOIDIN, BOUSSER et DELZANT puis GUICHARD et REVOL, entre autres, ont inséré dans le cadre des « hémopathies ostéotropes), il faut indiquer l'observation de CAZAL et BERTRAND, celle de KOSITCHECK, les travaux tout récents de LANDOLT, GHERLINZON et ROSA et surtout l'article très documenté de KALAYJIAN, HERBUT et ERF qui ont montré que les faits de ce genre sont rencontrés chez l'enfant avec une particulière fréquence. Ils ont, en effet, colligé 141 observations de leucose aiguë concernant des enfants en mentionnant une atteinte nette du squelette parfois d'ailleurs non visible radiographiquement et constatée seulement à l'autopsie. Les leucoblastes avaient 135 fois un aspect lymphoblastique, 5 fois myéloblastique (leucémie lymphatique et myéloïde aiguës suivant la terminologie des auteurs). Une fois les cellules étaient monocytoïdes. Avec KALAYJIAN, on peut ranger les signes radiographiques rencontrés en 5 catégories, les anomalies existant isolément dans certains cas, tandis que dans d'autres les associations les plus diverses sont réaliées, sans qu'aucune d'ailleurs soit particulière à la leucose aiguë :

1) Epaississement du périoste commun au niveau des os longs, rare mais possible sur les os plats.

2) Elargissement de la cavité médullaire apparemment due à l'infiltration leucémique, avec érosion et amincissement irrégulièrement distribuée de la corticale qui se décalcifie. Souvent aussi la trabéculation perd de sa finesse.

3) Bandes transversales de densité décroissante rayant les zones d'accroissement ; le fait serait très fréquent pour BATY et VOGT et donnerait un aspect semblable à celui du champs de ruines scorbutique.

4) Densification du type ostéoclérotique (MEND et SAAL) très rare.

5) Formation d'aspect kystique ou tumoral, exceptionnellement rencontrés. — Dans un des cas personnel de KALAYJIAN : infiltration leucémique du tissu musculaire adjacent à la hanche, phénomène comparable à celui que montraient nos clichés dans la zone de l'épine iliaque antéro-supérieure gauche. Il n'en reste pas moins qu'il est peu courant de rencontrer comme chez notre malade des lésions de type varié, à la fois très étendues et très marquées avec dans ceux-ci une nécrose qui accuse les caractères hautement malins de la néoformation.

Si l'existence de leucoses à tumeurs est aujourd'hui classique, on n'est, par contre, pas habitués à avoir d'énormes masses leucoblastiques infiltrer le squelette et les ganglions, la plupart des autres organes étant respectés, notamment le foie et, fait plus étonnant ecore, la rate. Il était déjà indiqué dans cette observation, pourquoi malgré cette limitation relative du processus morbide, l'invasion de la plus grande partie du système hématopoïétique par des cellules incontestablement leucoblastiques nous paraissait imposer le diagnostic clinique de leucose aiguë ? Ce que nous voudrions souligner maintenant c'est que des faits de ce genre amènent à considérer la maladie sous un jour nouveau. Sous l'action d'une cause inconnue, et par des mécanismes que l'on peut tout au plus soupçonner (voir MALLARME) se multiplient dans les centres hématopoïétiques des leucoblastes pathologiques incapables de maturation. L'activité normale de la moelle se trouve arrêtée. Mais pour tumoral que soit cytologiquement le processus, il peut aussi bien essaimer dans tout l'organisme sans déterminer nulle part la formation de tumeurs proprement dites, que, comme chez notre malade, ne se manifester que sur place par un prolifération illimitée, mais la plupart des organes et notamment le foie et la rate restant indemnes. Une telle éventualité est à rapprocher de celle déjà plus commune où l'atteinte viscérale arrive à être diffusée sans que s'ensuive, du moins à un degré qui permette de le constater, le passage des éléments pathologiques dans la circulation périphérique. Enfin, que ce passage se produise, assez massif parfois pour entraîner une élévation de la leucocytose et les signes hématologiques classiques de leucémie aiguë sont au complet. Mais on voit combien cette leucoblastose sanguine est contingente et quand elle s'observe, ne représente que l'aboutissement d'une évolution longtemps poursuivie dans l'ombre, au sein des organes de l'hématopoïése.

Enfin, à la faveur des considérations qui précèdent, examinons dans quelle mesure ce cas se rapproche des types les mieux définis de leucose aiguë à tumeurs : le chlorome de KING, la leucosarcomatose de STERNBERG.

Avant cette dernière, aucune analogie nette en première analyse du moins. On a certes, parfois, rattaché à la leucosartome, les leucoses aiguës avec tumeur extra-médiastinale, mais on s'accorde généralement à ne parler de leuco-sarcomatose que lorsque l'on peut affirmer la précession de la tumeur sur la leucémie, il en a été l'inverse dans ce cas. Celui-ci présente, toutefois, en commun avec la maladie de STERNBERG, la prolifé-

ration d'un certain nombre de ganglions. Et dans la conception actuelle de la leucose aiguë, la précision de la tumeur n'est guère qu'une curieuse éventualité clinique et perd là, la signification profonde qu'on tendait naguère à lui accorder. En effet, nous ne faisons plus dater « la leucémie » de l'apparition des cellules pathologiques dans le sang circulant. Qu'il y ait tumeur ou non, nous savons maintenant que ce phénomène est accessoire et peut ne se produire que tardivement ou même manquer jusqu'au bout. Appliquant ces données à la leucosarcomatose on est en droit d'estimer que la leucose commence avec la tumeur même si celle-ci se développe vraiment avant tout autre signe ou bien « faut-il être éclectique et admettre que tantôt la tumeur précède la leucose ou que tantôt la tumeur et la leucose sont simultanées » (Jean BERNARD). De toute façon, comme il faut bien que la prolifération pathologique commence quelque part, il importe assez peu de savoir — à supposer que ce fut possible — si c'est bien là où elle débute qu'elle a pris une allure tumorale, et si le fait s'est produit ou non avant toute extension du processus à d'autres organes. Rappelons, d'ailleurs, la précocité avec laquelle dans un cas de leucosarcomatose au sens classique, la ponction sternale a permis le diagnostic à MOUQUIN, MACREZ et BASTIN. La question des limites exactes de la leucosarcomatose ne mérite donc peut-être pas toutes les discussions qu'elle a soulevée.

La similitude entre cette observation et certains cas de chlorome est beaucoup plus marquée. Que le chlorome ne représente qu'un aspect particulier de la leucose aiguë, c'est là un point généralement admis. Le plus souvent, il s'agit d'une forme véritablement leucémique, mais il est du chlorome aleucémique (l'observation de PAISSEAU, FERROIR et GAUTHIER) qui se rattachent naturellement eux aussi à la leucose aiguë dont ici comme ailleurs la leucémie proprement dite n'est qu'un symptôme inconstant. Cliniquement, nous avions pensé au chlorome devant cette leucose avec exophtalmie. Toutefois, les lésions osseuses n'étant pas absolument du type chloromateux, le chlorome atteint surtout le périoste des os plats créant des lésions en principe peu visibles aux rayons X. Il appartient à l'autopsie de trancher ; elle ne montre pas la présence de masses vertes. La coloration spéciale du chlorome semble du reste due à la présence de masses vertes. La coloration spéciale du chlorome semble du reste due à la présence de protoporphérine et le fait a été donné comme preuve de l'origine myéloblastique et non lymphoblastique de ce type de leucose tumorale. Il parait indi-

quer que le chlorome se distingue des leucoses aiguës communes uniquement par un détail du catabolisme. Des produits issus des cellules pathologiques détruites. — Enfin, ce phénomène, si intéressant qu'il soit, a une importance secondaire, n'empêchant pas que dans le chlorome le processus morbide, pour l'essentiel est identique à celui qui définit toute leucose aiguë. Il semble donc qu'on ai eu tort de vouloir séparer de façon franche le chlorome des autres variétés de leucose à tumeurs par une cytologie particulière ou comme JONES par le siège exclusivement métaphysaire des tumeurs osseuses. Aussi, quoique sommaire, la définition du chlorome par les masses vertes qui avaient frappé ARAN, reste la seule valable. Il n'y a pas lieu de s'étonner que dans certaines observations, les localisations se rapprochent de celle du chlorome sans que pour autant il s'agisse d'un chlorome vrai. Or, l'infiltration leucoblastique du foie et de la rate qui ne manque guère dans les formes habituelles de leucose aiguë est souvent absente dans les chloromes, où, d'autre part, l'infiltration d'autres organes n'est pas exceptionnelle (pancréas, testicule et épididyme dans le cas de DUSTIN et THOMAS). Ainsi, cette observation est-elle à ranger tout près du chlorome dont elle partage la nature à la fois leucosique et tumorale. La présence d'énormes masses ganglionnaires et en même temps de lésions par endroit tumorales du squelette au cours d'une leucose paralymphoblastique, témoigne du peu d'influence que possède l'orientation néoplasique du leucoblaste sur les localisations morbides.

LEUCOSE TUMORALE SIMULANT UN ABCES AU SEIN

Observation rapportée par MM. GELIN, F. GOMEZ et G. GROS (d'Oran)

Dans cette observation, les auteurs rapportent un cas de leucose simulant à s'y méprendre un abcès au sein.

Observations. — Mme Thérèse Gar..., âgée de 21 ans, entre le 15 septembre 1950, à la maternité de l'Hôpital civil d'Oran (Dr LARRIBERE) pour un avortement spontané survenu au quatrième mois de la grossesse. Mariée depuis cinq mois, elle n'a jamais présentée jusqu'ici de phénomène pathologique sérieux. Après une révision utérine d'urgence, la température s'élève progressivement les jours suivants, malgré l'administration de sulfamides d'abord (adiazine), puis de pénicilline associée à la streptomycine.

Un hémogramme établi le 20 septembre (soit 5 jours après l'abortus) est franchement anormal. Anémie à 2.930.000 érythrocytes. Hyperleucocytose à 57.000 leucocytes parmi lesquels s'observent de nombreuses cellules du type lymphocytaire jeune et du type RIEDER en « trèfle » et « paire de fesses ». D'une manière générale, ces cellules atypiques ne présentent pas de nucléoles, mais la disposition de la chromatine nucléaire est anormale ; certains d'entre elles présentent mêmes des caractères cytologiques réticulaires évocateurs d'une leucose aiguë (Dr MERCIER).

La malade est alors transférée dans notre service de médecine où notre premier soin est d'établir un myélogramme qui montre une diminution considérable des éléments granuleux qui ne représentent que 9 % des éléments nucléés de la moelle (chiffre normal 63 %), alors que les éléments blancs agranuleux totalisent 67 % des éléments nucléés (chiffre normal 5 %).

L'immense majorité de ces éléments agranuleux possèdent un noyau tomentrueux, hernié, bossué, sans nucléole visible, un protoplasma bleu-gris parfois finement granulé et peuvent appartenir à la lignée monocytaire aussi bien qu'à la lignée lymphocytaire ; mais de toute façon il s'agit de cellules leucosiques (Dr MERCIER).

Des transfusions de 100 gr. de sang frais, administrées tous les deux jours et associées à l'injection de 800.0000 U. O. de pénicilline pro die, entraînent en douze jours une rémission clinique et hématologique apparemment complète et la malade reprend une existence normale.

Trois mois après sa sortie de l'hôpital, cette jeune femme est à nouveau enceinte et, au cours de la grossesse, une surveillance hématologique ne montre aucun signe (du moins périphérique car il nous a pas été possible d'imposer des ponctions sternales) de reprise de l'hémopathie maligne.

Arrivé à terme, la malade présente assez brusquement, le 17 octobre 1951, des signes de périphlébite de la jambe droite : crampes, tension douloureuse du mollet, mais pas d'oedème. Trois jours après, elle accouche sans aucun incident d'un enfant normal et bien constitué. Le placenta est de poids normal. Cependant, la tension douloureuse de la jambe droite persiste, la température persiste, un œdème phlébitique s'affirme, que l'héparine ne parvient pas à faire complètement disparaître.

La malade rentre chez elle, mais le 24 octobre (soit deux semaines après l'accouchement), présente une tuméfaction dou-

loureuse du sein droit, dont la peau est chaude, violacée et tendue ; un hémogramme met en évidence une anémie à 2.800.000 érythrocytes, 6.500 leucocytes (38,5 % de granulocytes). En même temps, réapparaissent les phénomènes phlébitiques du membre inférieur droit : on prescrit du tromexane aux doses habituelles.

La malade est alors hospitalisée à nouveau : le tableau clinique est celui d'un abcès au sein droit alsolument banal, associé à un œdème phlébitique de la jambe droite. En particulier, aucune splénomégalie, aucune adénomégalie (mise à part une discrète adénomégalie de l'aisselle droite, satellite du sein enflammé).

Devant l'intensité des phénomènes douloureux on se décide à intervenir (Dr GROSS) : tumeur du quadrant supéro-externe du sein droit du volume d'une grosse orange, fluctuante, d'aspect franchement inflammatoire.

A l'incision, après traversée de la peau et de 1 cm. environ de tissu graisseux sain, on tombe sur des tissus très mous, très friables, de couleur grisâtre. La masse est formée de lobules du volume d'une noix, se séparant assez facilement les uns des autres sans clivage franc, mais par une sorte de nécrose qui les isole. Dans l'ensemble, l'aspect ressemble à celui des tumeurs encéphaloïdes.

Au centre de la tumeur, magna informe nécrotique et sanguinolent. En somme, aspect macroscopique évoluant la mastite carcinomateuse aiguë du post-partum. Cependant, l'examen histologique (Dr Jean de BRUX) montre qu'il s'agit d'une tumeur leucosique :

« Prolifération cellulaire intense sans stroma conjonctif. Cette prolifération est constituée par des éléments cellulaires tassés les uns contre les autres, à peu près du même type lymphoblastique. Ces cellules possèdent une étroite bande de cytoplasme et des noyaux larges, arrondis ou légèrement échancrés. Du fait de leur protoplasme étroit, ces cellules donnent l'impression d'être surtout constituées par des amas de noyaux. Ceux-ci sont réniformes. La chromatine est assez lâchement répartie (beaucoup plus que dans les lymphocytes) ; les nucléoles sont très nettement visibles et l'on rencontre des mitoses normales et anormales en très grand nombre. La chromatine forme un réseau assez net et on a l'impression de vésicules intranucléaires.

On peut parler de lymphome lymphoblastique suivant la classification de GALL et MALLORY ».

Un myélogramme, établi le lendemain de l'intervention, se montre entièrement constitué de cellules néoplasiques ; elles sont assez semblables les unes aux autres. Leur taille est généralement grande, leur forme est soit ronde, soit ovalaire. Le rapport nucléo-cytoplasmique n'est pas très grand, le protoplasme est modérément basophile, il contient assez souvent quelques grains azurophiles et fins, l'archoplasme est assez souvent net, et c'est à son intérieur que prédominent ces grains.

On observe quelquefois la présence de quelques vacuoles, le noyau contient soit un seul nucléole gros, soit plusieurs nucléoles petits. Il est volontiers ridériforme, son réseau chromatinien n'est dessiné que dans quelques cellules ; dans la plupart, au contraire, le tissu nucléaire est assez condensé. On note la présence de quelques mitoses.

Lorsque ces cellules sont très étalées, en particulier sur les bords de la préparation, elles peuvent prendre un aspect voisin de la cellule réticulaire.

Malgré l'association de transfusions de sang frais et d'A.C.T.H., la malade décède huit jours après l'opération. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

En résumé, une jeune femme de 21 ans présente, à l'occasion d'un avortement spontané, une poussée leucosique typique rétrocédant rapidement après quelques transfusions de sang frais. La rémission clinique et hématologique totale s'étend sur une année pendant laquelle la malade mène à bien une nouvelle grossesse. Après un accouchement normal surviennent des phénomènes phlébitiques ainsi qu'une tuméfaction mammaire ayant tous les caractères cliniques d'un abcès au sein. L'intervention suivie d'examen histologique montre qu'il s'agit en fait d'une tumeur leucosique, tandis que moelle et sang sont à nouveau envahis par les cellules leucosiques ; décès rapide malgré l'administration de transfusions et d'A.C.T.H.

Discussion. — Il ne saurait être question de reprendre ici le problème général des leucoses tumorales auxquelles de nombreux travaux ont été récemment consacrés. Nous nous bornerons à souligner quelques particularités anatomo-cliniques de notre observations :

1) Nous n'avons retrouvé, en feuilletant le dossier déjà nourri des leucoses tumorales, des leucosarcomatoses et des réticulosarcomes, aucune observation de localisation tumorale au niveau de la glande mammaire. Or, chez notre malade, il ne pouvait s'agir d'une forme étendue d'hématodermie, puisque le chirurgien

a dû traverser des tissus superficiels sains pour parvenir jusqu'à la masse tumorale.

2) Du point de vue nosologique, il s'agit indiscutablement d'une leucose subaiguë, ou, pour mieux dire, d'une leucomyélose qui après une brutale flambée rapidement éteinte, est entrée en sommeil pendant plus d'un an et, dans une seconde poussée évolutive, s'est localisée plus particulièrement au niveau du sein, provoquant une tuméfaction douloureuse simulant à s'y méprendre un banal abcès du post partum. La longueur de cette rémission mérite d'être soulignée.

3) Enfin, le rôle de la grossesse ou plus exactement de l'accouchement doit également retenir notre attention. Il est frappant que chez notre malade les deux poussées leucosiques (la première rapidement jugulée par quelques transfusions, ou spontanément régressive, la deuxième mortelle) ont été contemporaines de la délivrance (prématurée en 1950, absolument normale un an plus tard). D'autre part, on doit noter que la localisation leucosique s'est produite au niveau d'une organe soumis plus que tout autre aux influences hormonales. Les nombreux travaux consacrés, depuis la fin de la deuxième guerre mondiale, au traitement hormonal des tumeurs néoplasiques et des hémopathies malignes, montrent assez qu'il existe entre hormones et néoplasies des rapports encore inconnus mais indiscutables. Il est permis de se demander si, chez notre malade, le bouleversement hormonal comtemporain de l'accouchement et de la délivrance n'a pas joué un rôle de premier plan dans la « révélation » d'un état leucosique demeuré jusque là, pour employer le terme suggéré récemment par OLMER, à un « stade infra-clinique ».

LEUCOSE AIGUE A TUMEURS MULTIPLES AVEC MANIFESTATIONS RENALES PREDOMINANTES CHEZ UN ENFANT DE 6 ANS

Par MM. R.A. MARQUEZY, Ch. BACH, CHRISTOL et BOUVATTIER

Observations. — L'enfant Rémy D..., âgé de 6 ans, nous est adressé à l'hôpital Trousseau, le 16 novembre 1950, pour un état d'amaigrissement considérable, des œdèmes de la face et des membres inférieurs, des tumeurs abdominales considérées comme un gros foie et une grosse rate et des crises douloureuses abdominales.

Au mois de septembre 1950, alors qu'il était en vacances à la campagne, le petit malade se plaint à deux reprises de violentes douleurs dans le ventre, douleurs mal localisées et accompagnées de vomissements bilieux.

Revenu dans sa famille à la fin du mois de septembre, les crises douloureuses se répètent, elles sont de courte durée, siégeant dans la moitié droite de l'abdomen, s'associant ni à des nausées, ni à une poussée fébrile. Le 19 octobre, survient une nouvelle et violente douleur, toujours localisée à droite. L'intensité de cette crise douloureuse fébrile, la température à 39°, ne s'accompagnant cependant ni de nausées, ni de troubles du transit intestinal, font porter le diagnostic d'appendicite et hospitaliser l'enfant qui sera opéré deux jours plus tard. Le compte rendu opératoire comporte seulement :

« Mac Burney, appendicite congestif, ectomie, enfouissement. Paroi habituelle : 3 plans, agrafes sur la peau ». Les suites opératoire sont normales, mais après sa sortie de l'hôpital, le 31 octobre, l'enfant continue à se plaindre de légères douleurs abdominales.

Le 14 novembre apparaissent des nausées le matin au réveil bientôt suivies de vomissements bilieux. La mère du malade, inquiète, de plus, par l'apparition d'un œdème à la face et des malléoles, va consulter son médecin. Celui-ci, qui avait déjà examiné l'enfant avant l'appendicectomie, est frappé par son amaigrissement « lamentable » et l'existence de tumeurs abdominales.

Dans les antécédents de l'enfant, rien de notable : né à terme, accouchement normal. P. N., 3.120. Rougeôle à 4 ans. Vaccination antidiphtériques, il y a deux ans. Cuti-réaction à la tuberculine négative, il y a six mois.

C'est le troisième d'une famille de 6 enfants. Les autres, 10, 8, 4, 2 ans et 7 mois, sont tous en bonne santé. Sa mère âgée de 30 ans, est bien portante. Son père, 38 ans, est éthylique et aurait fait deux crises de delirium tremens en août 1950.

Lors de notre premier examen, le 16 novembre, nous avons d'emblée l'impression d'une affection maligne.

L'enfant est très amaigri (16 kg. 240 à 6 ans), son panicule adipeux a fondu, les muscles font saillies sous les téguments, les espaces intercostaux sont déprimés. Cet amaigrissement contraste avec un certain degré de bouffissure de la face. Nulle part ailleurs, nous ne retrouvons d'œdèmes. Les téguments sont très pâles, les conjonctives décolorées. La peau a un reflet jaunâtre rappelant le teint jaune pâle des cancéreux.

Le malade est asthénique, calme, restant de longs moments immobiles, mais répond parfaitement aux questions et n'est pas somnolent. La température est à 37°.

La circulation veineuse collatérale sus et sous-ombilicale et un léger météorisme attirent de suite l'attention sur l'abdomen.

Dans l'hypocondre et dans la fosse lombaire droits, la palpation révèle une masse régulière, volumineuse, très dure, descendant à 3-4 cm. de la crête iliaque, mobile, non douloureuse, que les signes du ballotement rénal et du contact lombaire permettent de considérer comme un rein.

Dans le creux épigastrique, une masse arrondie, marronnée, du diamètre d'une pièce de 5 francs, mobilisable sous les téguments, légèrement sensible, qui paraît incluse dans le foie dont on palpe le bord inférieur et la face antérieure aux creux épigastriques.

Le bord inférieur du foie, très dur au toucher, est perçu sous les fausses côtes, mais ne les déborde pas.

La rate n'est pas palpable.

La paroi abdominale est souple. Il n'existe pas d'ascite.

La langue est saburrale. On ne retrouve pas de troubles du transit intestinal. Les selles ont des caractères normaux.

Un examen systématique des aires ganglionnaires ne décèle que quelques petits ganglions inguinaux bilatéraux de la taille d'un haricot. La finesse des téguments permet de les voir par transparence avec une teinte bleutée.

Pas d'adénopathie axillaires notables. Le nombreux petits ganglions cervicaux de la chaine jugulaire. Pas d'adénopathies épitrochléennes, ni occipitales.

Le reste de l'examen est négatif en dehors de l'hypertension artérielle : max. 16, min. 10. Le cœur bat à 80. Les bruits cardiaques sont normaux. La percussion et l'auscultation des deux hémithorax ne révèlent ni épanchement pleural, ni atteinte du parenchyme pulmonaire.

La force musculaire segmentaire est normale. Les réflexes tendineux et cutanés ne sont pas modifiés. Il n'y a pas de signes méningés.

La palpation du squelette ne révèle aucune anomalie osseuse aussi bien au niveau du crâne que des os longs. A aucun moment de l'évolution, l'enfant ne s'est plaint de douleurs articulaires ou osseuses spontanées. Un examen d'urines n'y retrouve ni sucre, ni albumine.

Si l'impression clinique est celle d'une affection maligne rapidement évolutive, il paraît difficile avant tout examen paraclinique d'affirmer la nature des deux masses lombaires — bien que notre impression soit celle de deux gros reins — et surtout de réunir sous une même étiologie ces deux masses lombaires et la tumeur épigastrique intrathépatiue qui a tous les caractères d'un cancer secondaire du foie.

Différents examens sont demandés : urographie intraveineuse, étude radiologique du gros intestin, repas barylé, épreuves fonctionnelles rénales et hépatiques, et surtout une formule sanguine et une ponction sternale qui apporteront la solution du problème clinique.

Cependant l'évolution de la maladie se précipite.

L'amaigrissement s'accentue rapidement. Dans les huit premiers jours de son hospitalisation, l'enfant maigrit de 740 gr. (son poids tombe de 16 kg. 240 à 15 kg. 500). Le reflet jaunâtre des téguments s'accentue ainsi que la pâleur et la décoloration des muqueuses. L'asthénie progresse. Le malade est à peine sorti de son apathie par les examens cliniques, mais reste malgré tout lucide. Les examens paracliniques sont mal tolérés en raison de la fatigue qu'ils entraînent.

La température est subnormale entre 37° et 38°. La pression artérielle revient en quelques jours à la normale, 12-8°. La circulation collatérale abdominale se développe. Les tumeurs lombaires ne paraissent pas se modifier, mais la tumeur épigastrique intrahépatique augmente de volume. A côté d'elle apparaît un nouveau marron qui fait saillie sur le bord inférieur du foie.

Si l'urographie intraveineuse n'a rien apporté de positif comme pouvait le faire prévoir le taux élevé de l'azotémie, — la gravité de l'état général nous interdit une pyélographie rétrograde — l'attention est très vite attirée par des signes rénaux : l'enfant se plaint en permanence d'une soif intense, réclame à boire. Les urines sont abondantes, pâles, jaune clair, évoquant une atteinte rénale. Leur quantité est limitée à 1.000 et 1.250 cm3 par les restrictions qui sont apportées aux boissons. Un taux d'urée sanuineg à 3,24 g., le 18 novembre vient confirmer cette impression. Cependant, un nouvel examen d'urines ne trouve ni albuminerie, ni cylindrurie. On est frappé par les caractères de la respiration qui est ample, irrégulière, avec des pauses, sans qu'il y ait des signes stéthacoustiques. La réserve alcaline est normale.

L'enfant meurt le 28 novembre, après douze jours d'hospita-

tion durant lesquels sont état s'est rapidement aggravé. Son azotémie atteint 3,51 g. la veille de la mort.

Pendant toute cette évolution aucune hémorragie ni cutanée, ni viscérale. En particulier, pas de purpura pas d'hémorragies aux points de piqûres, pas d'epistaxis, pas de gingivorragies. Le temps de saignement était à six minutes trente secondes, le temps de coagulation à quatre minutes trente secondes, le signe du lacet négatif. Ni angine, ni stomatites.

EXAMENS PARACLINIQUES

Hématologie :

Numération et formule sanguines (20 novembre 1950).

Hb	75
Hématies	2.530.000
G. B.	8.400
P. N.	21
P. E.	7
Lymphocytes	45
Moyens monos	15
Monocytes	11
Mornoblastes	1

Médullo-grammes :

Cellules souches très nombreuses.

Fond d'œil (21 novembre 1950) ; papilles pâles.

Radiographie thorax (16 novembre 1950) :

Cœur de volume normal.

Parenchyme pulmonaire normal.

Culs-de-sac costo-diaphragmatiques libres.

Ascension de l'hémi-coupole diaphragmatique droite.

Médiastin normal.

Epreuves rénales :

Urée sanguine : 3,24 g. (18 novembre 1950) ; 3,51 g. (24 novembre 1950).

Urines :

Recherche d'albumine et de sucre négative (16 et 21 novembre 1950).

Culot urinaire (21 novembre 1950), hématies, rares cellules altérées, bacilles mobiles, Gram négatif.

Les épreuves de Volhardt et de P.S.P.. n'ont pas été pratiquées.

Urographie intraveineuses (20 novembre 1950) : injection de 10 cm3 de « Ténébryl A » et prise de clichés successifs durant deux heures. Aucune image d'opacification des bassinets, des calices, ni des uretères. Pas de passage de substance de contraste dans la vessie.

Epreuves hépatiques. — Cholestérol total (23 novembre 1950) : 3,7 pour mille ; thymol-test (23 novembre 1950) : 0,75 unités Mac Lagan ou 6 unités Vernes.

Epreuve de la galactosurie provoquée (23 novembre 1950) : aucune trace de sucre dans aucun des 4 échantillons.

Réserve alcaline (22 novembre 1950) : 19 volumes.

Lavement baryté (22 novembre 1950) :

Aucune lésion colique.

La tumeur droite occupe une position postéro-externe par rapport au colon ascendant qu'elle comprime et refoule légèrement.

La tumeur épigastrique n'affecte aucun rapport avec le transverse.

Examen de l'estomac par repas baryté le 24 novembre 1950 : aucune lésion pariétale de l'estomac.

Sur les différents clichés, les régions pyloriques et bulbaires paraissent un peu refoulés à gauche, se projetant sur la ligne médiane. Le corps gastrique est également repoussé sans d'ailleurs que sa mobilité soit diminuée.

AUTOPSIE :

Le 28 novembre 1950 (douze heures après la mort).

Reins. — Droit, 350 gr. (normal, 115 à 125 gr.) ; gauche, 300 gr. (poids normal, 120 gr.). Très volumineux.

Leur capsule est facilement décorticable.

A la surface, un petit piqueté hémorragique.

A la coupe, il est impossible de reconnaître l'aspect normal du rein. Aucune différenciation entre la corticale et la médullaire. Infiltration diffuse. L'ensemble a une coloration rose pâle par endroits, blanchâtre en d'autres.

Les calices et les bassinets sont étirés et allongés. Les uretères suivis sur toute leur longueur ne sont ni comprimés, ni coudés.

Pancréas. — 90 gr. (poids normal, 25 gr.). Très augmenté de volume. Très dur et scléreux, bosselé.

Poumons. — Congestion œdémateuse.

Cœur. — Rien de particulier.

Ganglions. — Pas d'adénopathies médiastinales notables. Nombreux ganglions mésentériques peu volumineux (une noisette).

Cerveau. — Rien de particulier. La voûte cranienne est macroscopiquement normale. Pas de modifications, ni tumeurs de la base du crâne visibles à sa face supérieure.

Les frottis du foie, reins, rate, pancréas montrent tous en abondance les petites cellules tumorales qui seront décrites à l'étude histologique.

Foie. — 950 gr. (poids normal, 700 gr.). Très augmenté de volume, ayant dans l'ensemble une coloration jaunâtre anormale.

On retrouve au niveau du lobe gauche les deux noyaux perçus à la palpation, noyaux blanchâtres, gros comme une pièce de 5 francs.

Sur le lobe droit, à 5 petits noyaux, taches blanchâtres en « taches de bougies ».

A la coupe au niveau du lobe gauche, en dehors du gros noyau déjà vu, il existe en profondeur quelques nodules blanchâtres.

Rate. — 95 gr. (poids normal, 60 gr.). A son pôle supérieur, un noyau du volume d'une grosse bille, nettement saillant, qui, à la coupe, a une coloration blanchâtre comparable à celle des noyaux hépatiques.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DE PIECES D'AUTOPSIE

(Dr Christol)

Huit fragments sont examinés : reins, foie prélevé loin des nodules tumoraux, foie prélevé à la limite d'une tumeur, tumeur splénique, pancréas, ganglions, testicule, myocarde.

Tous les organes examinés sont limités de cellules néoplasiques. Infiltration diffuse interstitielle respectant les éléments nobles, tantôt, au contraire, formant une véritable tumeur. Les éléments sont tous semblables, de la taille de lymphocytes : le cytoplasme est très peu abondant : le noyau est arrondi en général, quelquefois légèrement bourgeonnant, ce qui suggère l'idée d'amitoses ; il n'existe, en effet, pas de mitoses ; en dépit de ces bourgeonnements souvent, mais non toujours, un ou plusieurs nucléoles sont plus clairs que ceux des lymphocytes normaux.

1) Reins : les coupes des deux reins ont exactement le même aspect. L'infiltration tumorale est interstitielle. Les éléments normaux du rein, glomérules et tubes, n'ont pas disparu ; ils apparaissent tantôt intacts au milieu de la nappe tumorale, tantôt atrophiés par suite de la compression. Pas de nécrose, ni d'affection.

2) Foie prélevé à distance des masses tumorales : la tumeur elle-même, formée de petites cellules décrites, ne détruit pas le tissu hépatique. Elle infiltre abondamment les espaces situés entre les cellules hépatiques, les refoulant, les comprimant. De plus, cette tumeur, contrairement à ce que l'on pouvait croire à l'examen microscopique, n'est pas du tout bien limitée, elle envoie des coulées entre les lobules, au niveau des espaces portes et souvent loin de la tumeur elle-même. Pas de nécrose, mais atrophie des éléments du foie normal, par suite de compression. Pas de modifications vasculaires.

3) Foi prélevé à distance des masses tumorales : le parenchyme hépatique est normal, aucune altération cellulaire, aucune sclérose, pas de nécrose, mais les capillaires sanguins contiennent des cellules du même type que les éléments tumoraux, en quantité d'ailleurs assez modérée. Pas d'infiltrats périportaux.

4) Pancréas : ici, comme précédemment, les petites cellules tumorales infiltrent de façon diffuse le tissu conjonctif qui entoure les acini, mais les glandes elles-mêmes sont conservées et tout-à-fait intactes. On constate pourtant quelques petites zones de nécrose.

5) Rate : la coupe est prélevée à cheval sur la rate tumorale présentant un éperon triangulaire déformant la surface de l'organe, et la rate non tumorale. Cette dernière est extrêmement congestive, les sinus sont remplis de sang, ainsi que certains des cordons. Les follicules sont particulièrement nombreux et de grande taille et l'on trouve des travées lymphopoïétiques certainement aberrantes. La pulpe rouge contient, disséminées, régulièrement, des cellules qui rappellent celles de la tumeur ; vaisseaux et cloisons normaux. Pas de nécrose.

La tumeur elle-même est une nappe homogène de petites cellules semblables à celles qui infiltrent tous les organes. Zones hémorragiques de ci de là.

6) Ganglions : perte de l'architecture folliculaire normale. Nombreux lobules séparés par des axes conjontivo-vasculaires. Les sinus centraux sont bien visibles, contenant de rares éléments (lymphocytes).

Les lobules tumoraux sont formés des mêmes cellules que l'on retrouve dans tous les organes.

Le sinus périphérique est libre et la capsule n'est pas envahie.

7) Myocarde : Une certaine partie de l'épicarde est très infiltrée par les cellules anormales, qui envoient des coulées dans les espaces interfasciculaires du myocarde jusqu'à une certaine profondeur. Le myocarde lui-même est normal, ainsi que l'endocarde.

8) Testicule : comme dans les reins, une partie du testicule est envahie par les cellules néoplasiques, qui infiltrent les espaces conjonctifs sans détruire les tubes séminifères. Quelques dilatations vasculaires.

L'épididyme est respecté.

La lecture de cette observation suscite quelques commentaires.

Du point de vue clinique, chez cet enfant extrêmement pâle et amaigri si on avait d'emblée l'impression d'une hémopathie maligne, la découverte de deux gros reins et d'une tumeur épigastrique intrahépatique rendait le diagnostic d'autant plus hésitant que l'examen du sang périphérique montrait, huit jours avant la mort, une leucocytose normale et ne permettrait pas de mettre en évidence de leucoblastes.

C'est l'examen de la moelle sternale qui permit d'affirmer le diagnostic. Nous n'insisterons pas sur le caractère aleucémique de cette cryptoleucose ni sur la rapidité de l'évolution. Ce sont là faits très classiques. Par contre, nous voudrions insister sur la diffusion extrême du processus leucosique.

Si certaines atteintes viscérales avaient un caractère nettement tumoral (reins, pancréas, foie, rate), de nombreux viscères étaient infiltrés de leucoblastes bien que microscopiquement presque normaux (ganglions, testicules, myocarde).

Les tumeurs rénales et pancréatiques surtout sont exceptionnelles. Il a paru intéressant de grouper les signes cliniques et biologiques se rapportant aux reins.

Le signe clinique dominant a été l'existence de deux volumineuses tumeurs rénales qui, au palper, avaient les mêmes caractères, lisses, régulières, à peine sensibles.

Les observations de tumeurs pancréatiques au cours des leucoses ne sont pas fréquentes. Les seules hypertrophies pancréatiques signalées sont celles des observations de CLELAND, et surtout de R. DEBRE, R. GRUMBACH, F. M. LEVY et P. BOULARD, ayant fait l'objet de la thèse de BLEIBTREU. Dans le

dernier cas, la tumeur pancréatique fut l'un des signes de localisation les plus précoces.

Chez ce jeune malade, l'hypertrophie pancréatique fut une découverte anatomique. Le volume de la glande était trois à quatre fois supérieur à la norme de cet âge. Cette localisation ne s'est pas accompagnée de glycosurie.

Reste enfin une discussion d'ordre nosologique ; s'agit-il d'une leucose aiguë ou d'une leucosarcomatose de STERNBERG ? Les arguments de la discrimination sont basés sur la nature clinique et sur les caractères cytologiques des cellules pathologiques.

Après l'étude clinique, il paraît difficile de faire rentrer cette observation dans le cadre de la leucosarcomatose. La leucosarcomatose est, en effet, caractérisée par l'association d'un tumeur maligne développée aux dépens du tissu lymphoïde et d'un processus leucosique aigu. La tumeur maligne, le plus souvent unique, est habituellement médiastinale. La maladie décrite par STERNBERG, en 1903, évolue en deux stades : au stade tumoral succède un stade leucémique terminal.

Bien plus, l'autonomie de ce syndrome est elle-même contestée. En efft, on a rattaché à la leucosarcomatose des leucoses aiguës avec tumeurs extra-médiastinales, si bien que la clinique ne saurait à elle seule trancher le problème.

Par contre, l'aspect cytologique des cellules pathologiques est nettement en faveur d'une leucose : cellules toutes semblables de la taille des lymphocytes, à cytoplasme peu abondant, à noyau arrondi, en général. Il n'existe pas de mitoses et, en dépit de bourgeonnements réduits au niveau du noyau, on ne peut parler de monstruosités nucléaires.

Cet aspect est comparable au niveau de la moelle sternale et de tous les organes examinés. Mais, actuellement, nombreux sont les auteurs qui n'admettent pas de substratum histologique propre à la leucosarcomatose : il n'y aurait aucune différence entre les cellules issues de la tumeur primitive et celles des organes hématopoïétiques.

Il devient donc malaisé d'apprécier les limites exastes de la leucosarcomatose et il parait difficile de conclure de façon formelle. Cependant, dans cette observation, la morphologie identique des cellules du myélogramme et des cellules infiltrant les différents viscères, ainsi que leur nature leucoblastique, paraissent justifier le diagnostic de leucose aiguë à tumeurs.

LE CHLOROME OU CHLOROLEUCOSE - CHLOROLEUCÉMIE - CANCER VERT

L'appellation de chlorome répond à l'association de tumeurs multiples sous périostées de couleur verte ou verdâtre et d'un processus leucosique aigu.

Les tumeurs siègent surtout au niveau du crâne, de la face et des côtes ; elles sont formées de cellules leucopoïétiques indifférenciées ou faiblement différenciées (leucoblastoms).

Historique :

Les premières observations datent de 1821 et sont dues à Allan BURNS : seules les tumeurs osseuses sont mentionnées. D'autres vont suivre avec MAKENSIE BALFON et KING qui propose le terme de chlorome en 1859. ARAN donnera le nom « du cancer vert » à cette forme particulière de la dure mère et des os du crâne et brossera une description de la maladie, demeurée classique en 1854.

HUBER et WALDSTEIN, RECKLINGHAUSEN, DOCK et WORTHIN signaleront les modifications sanguines et rapprocheront le chlorome de la leucémie.

Les travaux ultérieurs tantôt étudient le chlorome avec les tumeurs osseuses, tantôt le classent parmi les leucémies dont on le voit suivre les vicissitudes, la cellule qui forme les tumeurs est considérée d'abord comme lymphoïde, puis comme myéloïde ou lymphoïde puis comme indifférenciée. L'étude du chlorome illustre de façon la plus précise l'intimité des liens qui unissent leucoses et cancers et fortifie dans leur opinions ceux qui tiennent pour vraissemblable la nature néoplasique des leucoses.

Etiologie :

Le chlorome est une affection rare, le nombre des cas publies qui atteignent 194 en 1936 (HARSFALL) ne dépasse guère 230 actuellement.

C'est surtout chez l'enfant qu'on l'observe : de 2 à 7 ans le plus souvent, parfois chez les nourrissons rarement chez les adolescents, les garçons semblent plus atteints que les filles.

Il est peu fréquent chez l'adulte et pas signalé au delà de 40 ans.

SYMPTOMES

Début. — Les stades initiaux du chlorome sont mal connus. En pratique, trois cas peuvent se présenter sans que l'on puisse inférer de cette chronologie à la réalité.

Parfois les tumeurs ont été reconnues avant qu'apparaissent les modifications sanguines.

Beaucoup plus rarement, c'est une leucose qui paraît secondairement se compliquer de chlorome.

Dans la grande majorité des cas, on découvre simultanément les tumeurs et la formule sanguine leucémique.

Le début est rarement brusqué par une fièvre élevée, par des hémorragies, par une paralysie isolée d'un nerf crânien, telle une paralysie faciale. Le plus souvent il est insidieux et progressif ; des algies, des membres et de la face, une fièvre modérée, la pâleur sont les premiers symptômes ; le diagnostic de chlorome n'est envisagé que lorsque se développent les tumeurs.

Ces tumeurs sont surtout crâniennes et orbitaires.

Dans une observation de chlorome MM. LEBON, CHOUSSAT et LAZARD signalent que le début fut marqué par de violentes lombalgies avec asthénie et surtout par une diminution très importante de l'acuité visuelle et un gros développement ganglionnaire, « abcès » qui amenèrent le père à consulter.

PERIODE D'ETAT

Signes cliniques. — L'aspect de l'enfant est étrange et horrible. Trois éléments composent cet aspect : l'exophtalmie, les bosses crâniennes, la pâleur.

L'exophtalmie, conséquence de la prolifération intra-orbitaire des tumeurs chloromateuses est très fréquente et précoce. Parfois, on a surpris les premières modifications oculaires, ecchymoses des paupières, conjonctivite palpébrale. Bientôt, se produisent la protrusion oculaire, l'exophtalmie unilatérale ou bilatérale, mais asymétrique. Les gros yeux saillants sont immobiles, figés, la fente palpérable très élargie et l'occlusion impos-

sible, les paupières souvent œdémateuses. Et le nerf optique étant comprimé et altéré, de graves troubles de la vue sont fréquents, qui parfois ont les premiers attirés l'attention et qui iront jusqu'à la cécité.

La voûte cranienne est déformée par des tumeurs multiples et irrégulièrement distribuées, prédominant souvent sur la fosse temporale. Ces tumeurs sont indolores et se sont installées insidieusement. Elles font saillie sous la peau qui parfois, si la tumeur est volumineuse, est le siège d'une circulation collatérale accentuée, dans quelques cas (fort rares), on peut aussi à travers la peau amincie percevoir leur teinte verte, assez souvent elles sont rouges, ecchymotiques en raison d'hémorragies secondaires. Ces tumeurs sont adhérentes au périoste, les unes sont dures et fermes, les autres plus molles et presque fluctuantes en leur centre.

A l'exophtalmie, aux tumeurs de la voûte crânienne se joignent parfois un œdème ou même des déformations du visage et plus souvent des douleurs qui peuvent être très vives, des paralysies des nerfs crâniens (particulièrement paralysie faciale, surdité) liées à la compression de ces nefs par les néoformations chloromateuses de la base.

Un examen attentif du squelette recherchera les tumeurs costales et sternales souvent latentes et qui, après ls tumeurs crâniennes, sont les plus fréquentes. Les tumeurs vertébrales peuvent se traduire par un syndrome de compression médullaire. Les tumeurs du bassin, les tumeurs des os longs, des membres (qui siègent dans la région épiphysaire) sont très rares et sont la source — si elles sont isolées — d'erreurs de diagnostic.

La pâleur blafarde, parfois jaune verdâtre du visage est très frappante. Avec les tumeurs crâniennes, avec les gros yeux exorbités surtout, elle contribue à former ce facies chloromateux sur la laideur duquel nous avons insisté et que l'on a comparé à une tête de grenouille, « frog face » de BEATTY.

Cette pâleur va de pair avec une grave altération de l'état général de l'enfant. L'anorexie est complète. L'amaigrissement progresse rapidement. La fièvre reste souvent modérée et s'élèvera aux stades ultimes. L'asthénie est très grande et bientôt fait place à la prostration, à la somnolence. Les hémorragies peuvent être multiples, répétées, les lésions bucco-pharyngées ulcéro-nécrotique peuvent être notées. Mais hémorragies et nécrose buccale ne tiennent pas dans la sémiologie une place

aussi importante qu'au cours des leucoses aiguës communes. Elles peuvent manquer ou n'apparaître que très tardivement. Une splénomégalie, une hépatomégalie modérée sont fréquentes mais non constantes. De même les adénomégalies sous-maxillaires et inguinales sont plus rares.

Dans l'observation déjà citée de MM. LEBON, CHOUSSAT et LAZARD, on notait la présence de très nombreux ganglions. Dans les régions mentionnées, sterno Cleïdo mastoïdienne et sus claviculaire.

Dans de rares cas le diagnostic peut se trouver aidé par la constation de tumeurs sous-cutanées verdâtres, d'une teinte verdâtres, des formations lymphoïdes amygdaliennes et pharyngées, ou même, a-t-on dit, d'une coloration verte du pus ou des urines (WALDSTEIN). Les urines sont souvent normales. On a signalé l'albuminurie, l'albumosurie, la peptonurie.

MM. LEBON, CHOUSSAT et LAZARD citent un cas de protéinimie de Bence Jones, fait très rare que l'on retrouve par contre plus fréquemment dans le myélone multiple.

La radiographie du squelette confirme certaines des constatations cliniques mais réserve assez souvent des surprises, car certaines des tumeurs que l'on palpait sont transparentes aux rayons et ne sont pas visibles sur les films, et d'autres lésions sont découvertes que l'on avait cliniquement méconnues. Les modifications osseuses que montre la radiographie sont les suivantes : 1° déformation, 2° condensation, 3° décalcification.

Les déformations sont surtout importantes au niveau de la voûte du crâne ; elles sont moins notables que ne le laissait prévoir l'examen clinique. La disjonction des sutures est fréquente, témoignant de l'hypertension intracrânienne. Les condensations, les épaississements osseux sont, également, surtout importants au niveau du crâne. Ils forment des plages opaques, nuageuses, qui élargissent la table externe, tantôt sur une étendue limitée, tantôt sur une très grande surface. Parfois, existe une réaction périostée avec image en poils de brosse comparable à celle connue dans la maladie de COOLEY.

Au niveau du crâne même, les zones condensées peuvent alterner des zones claires de décalcification. Aux membres, la décalcification l'emporte et dans certains cas, on constate l'élargissement de la cavité centrale et une clarté excessive du squelette particulièrement au niveau des os des segments proximaux.

Hématologie. — Hémogramme. — GLOBULES BLANCS. — Le tableau sanguin est celui d'une leucose aiguë. Il offre les mêmes caractères, les mêmes variations.

1° *Leucocytose et leucoblastose.* — Dans les cas les plus typiques et les plus fréquents, on constate à la fois l'augmentation du nombre des leucocytes et la présence dans le sang de nombreux leucoblastes.

La leucocytose est habituellement modérée (20.000 à 50.000), mais peut atteindre des chiffres considérables : 519.000 (BEDELL), 730.000 (ROLLESTON), 1.880.000 (BURGESS).

Les cellules leucoblastiques se présentent, comme au cours des leucoses aiguës, sous des formes assez variables. Tantôt, il s'agit d'hémocytoblastes, tantôt et le plus souvent de myéloblastes. Dans certaines observations, la cellule blastique est considérée comme un lymphoblaste, mais cette assimilation a été critiquée. Fréquemment, les cellules blastiques sont altérées et difficilement identifiables : paramyéloblastes, micromyéloblastes. La recherche des nucléoles, des corps d'AUER peut aider à reconnaître ces cellules blastiques dans les cas où elles prennent des formes trompeuses, par exemple ressemblant à des petits lymphocytes (DUSTIN). L'étude des réactions peroxydasiques témoigne fréquemment de leur origine médullaire.

Le taux des leucoblastes varie entre 10 et 95 %. Tous les éléments normaux du sang sont diminués et particulièrement les polynucléaires. Les myélocytes sont habituellement absents ou très peu nombreux (2 à 5 %). On signale dans quelques cas une myélocytose notable (10 à 20 %) et dans un cas de SEEMAN une importante éosinophilie (40 %).

2) Leucoblastose leucocytose. — Dans certains cas, le nombre des globules blancs est normal ou abaissée. La leucoblastose sanguine élevée est caractéristique.

3) Absence de leucoblastose et de leucocytose. — Leucocytose et leucoblastose peuvent faire défaut. On constate tantôt un leucogramme normal, tantôt une leucopénie avec neutropénie (PAISSEAU et J. WEILL).

Globules rouges. — L'anémie est constante et la déglobullisation très rapide. Le nombre des globules rouges tombe vite au-dessous de 1.500.000, puis au-dessous de 1.000.000 par millimètre cube. — Anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie sont habituelles. Les normoblastes sont souvent assez nombreux, parfois

la normoblastose est importante, on a pu parler de chloroérythroblastome (HOWARD et Marc NAUGHT).

Les plaquettes sont souvent normales. Il n'y a pas de troubles de la coagulabilité. La résistance globulaire est sensiblement normale. La bilirubinémie est parfois légèrement augmentée. On a parfois constaté une teinte verte du sérum.

Myélogramme. — La moelle est envahie par des cellules blastiques identiques à celles que nous avons décrites dans le sang. On voit, à côté d'elles, quelques normoblastes, de rares myélocytes. Cette leucoblastose médullaire a été trouvée dans des cas mêmes où la leucoblastose sanguine manquait. Elle ne semble pas absolument constante et on a signalé des cas, à la vérité exceptionnels, où la moelle était aplasique.

La ponction d'une tumeur crânienne permet de faire des frottis sur lesquels on voit se presser les mêmes cellules lucoblastiques ; parfois, le suc retiré par ponction est de couleur verte.

EVOLUTION

L'évolution est rapidement fatale. La durée de la maladie depuis le moment où l'on a reconnu les tumeurs ne dépasse guère 2 mois. Dans certains cas, cette évolution se prolonge pendant 4 mois et même 6 mois.

Pendant les derniers moments de la maladie, la cachexie est extrême, la fièvre très élevée, le nombre des globules rouges est tombé au-dessous de 500.000 ; des hémorragies importantes peuvent survenir et représenter la cause directe de la mort.

FORMES CLINIQUES

Le chlorome n'est pas toujours révélé par les tumeurs crâniennes multiples et l'exophtalmie. Parfois, une tuméfaction rétro-auriculaire isolée est prise pour une mastoïdite. Parfois un syndrome d'hypertension intracrânienne avec graves troubles de la vue attire l'attention avant qu'aient été perçues les modifications squelettiques. Parfois, une tumeur extracrânienne est révélatrice, tumeur costale, sternale, vertébrale, pelvienne, ou même tumeur des membres. Dans un cas de LECENE, la seule tumeur perceptible siégeait à l'extrémité supérieure de l'humérus et fut prise pour une ostéo-arthite tuberculeuse.

On a décrit un chlorome myéloïde ou myéloblastique, un chlorome lymphoïde ou lymphoblastique. L'existence du chlorome

lymphoblastique n'est pas absolument démontrée. Tantôt la cellule tumorale est trop peu différenciée pour qu'on puisse la classer, tantôt elle est différenciée dans le sens myéloblastique.

Le chlorome secondaire à une leucose myéloïde chronique est une forme rare et fort intéressante, étudiée par PAULICEK et WUTSCHER, par PFORRINGER, par PAGNIEZ, COSTE et RAVINA. Chez des sujets atteints de leucose myéloïde chronique, traités le plus souvent par la radiothérapie, on voit survenir en même temps que les signes sanguins d'une transformation leucoblastique aiguë, des tumeurs osseuses, crâniennes, orbitaires avec exophtalmie, humérales, fémorales, et souvent des adénomégalies cervicales importantes. L'état général s'est considérablement altéré. La mort survient quelques semaines plus tard.

ANATOMIE PATHOLIGIQUE

Anatomie macroscopique. — Les tumeurs sont caractérisées par leur coloration verte, leur siège sous-périosté, leur grand nombre.

Les tumeurs les plus typiques sont d'un vert pistache ou d'un vert olive, d'autres sont d'un vert pomme, d'autres d'un vert très pâle, parfois la partie centrale de la tumeur devient jaunâtre, ocreuse ou même rougeâtre par hémorragie secondaire. Exceptionnellement, la couleur verte n'apparaît que dans la moelle ou les autres organes, les tumeurs n'étant pas vertes.

Les tumeurs sont sous-périostées ; c'est leur deuxième caractère ; elles sont arrondies hémisphériques ou aplaties, parfois elles enguainent l'os, l'entourant sur une plus ou moins grande étendue. Tantôt elles adhérent solidement à l'os, tantôt elles peuvent être facilement clivables. Elles peuvent user l'os, l'amincir, le perforer, mais souvent elles préfèrent se frayer un chemin par les orifices naturels : cavités orbitaires, trous de la base du crâne, orifices vertébreux ; il n'y a pas alors de destructions notables du squelette.

Enfin, troisième caractère, ces tumeurs sont multiples. Elles siègent surtout au niveau des os plats et particulièrement de ceux de la tête. Les temporaux, en premier lieu, puis les frontaux et les occipitaux vont présenter des masses hémispériques du volume d'une noisette à celui d'une noix, souvent adhérents à l'os dont elles peuvent détruire la table externe ; parfois, ces tumeurs suivant les orifices naturels vont se développer dans les sinus, les fosses nasales et surtout les orbites. Elles font alors

saillie sur la cavité orbitaire, transforment de façon impressionnante l'aspect de l'enfant et comprimant les vaisseaux, le nerf optique et le globe occulaire lui-même projeté en avant et immobilisé.

Sur le gril costal on trouve aussi des tumeurs vertes mesurant 2 à 3 cm. faisant saillie soit au dehors, soit sous la plèvre.

Les noyaux vertébraux sont rares et il est exceptionnel qu'ils entraînent un effondrement des corps vertébraux comme les myélomes.

Au niveau des os longs, les tumeurs sont encore plus rares et se localisent aux épiphyses qu'elles déforment ; à la coupe on constate que la tumeur est à la fois intra médullaire et sous périostée et que l'os est en partie détruit.

Certains viscères : foie, rein, utérus, testicules présentent parfois des tumeurs vertes ou une coloration verte diffuse.

La rate est normale ou légèrement hypertrophiée ; les nodules tumoraux y sont rares.

Les ganglions cervicaux, les ganglions profonds, préaortiques et médiastinaux, plus rarement les ganglions inguinaux et axillaires sont hypertrophiés et parfois verts comme les tumeurs.

La moelle, elle aussi, peut être verte, plus souvent elle est hypertrophiée rosée et rouge.

Anatomie microscopique. — Les tumeurs. — Les cellules qui forment les tumeurs ont tous les caractères des cellules leucopoïétiques indifférenciées ou faiblement différenciées, les leucoblastes. Tantôt les leucoblastes sont uniformes, tantôt voisinent des formes différentes ; c'est ainsi que dans un cas récent de P. DUSTIN et THOMAS, de grandes cellules à protoplasme basophyle agranuleux à noyau clair nucléolé voisinant avec de petites cellules à protolasme réduit, à noyau condensé qu'un examen attentif permet d'identifier comme des micromyéloblastes. Les mitoses sont nombreuses. Parfois les éléments blastiques monstrueux de la série rouge (pronormoblastes) sont nombreux à côté des leucoblastes (OBERLING, HOWARD et Marc NAUGHT).

Les tumeurs sont soutenues par un réseau de collagène, développé rattaché au périoste abondamment vascularisé ; on peut observer de nombreuses cellules réticulaires ; certaines d'entre elles ont parfois un aspect spumeux assez spécial (DUSTIN et THOMAS).

ORGANES HEMATOPOIETIQUES

La moelle osseuse en dehors même des tumeur est le siège le plus souvent d'une prolifération leucoblastique diffuse de type leucosique. On signale que dans certains cas cette prolifération ne s'étend pas à toute la moelle ; parfois même, la moelle, ou tout au moins certaines de ses parties, sont aplasiques.

Les ganglions : sont tantôt respectés, tantôt envahis par une nappe leucoblastique ; comme au cours des leucoses, l'infiltration leucoblastique peut se voir au sein de ganglions macroscopiquement normaux.

La rate : montre des lésions variables. Son infiltration étendue par les leucoblastes est rare. Moins rarement on constate des noyaux leucoblastiques localisés. Il est fréquent de noter une hyperplasie du tissu réticulé (histiocytes de grande taille, phénomènes macrophagiques).

Le foie : tantôt est le siège d'infiltration leucoblastique, tantôt est peu modifié.

Certains organes tels le pancréas, les testicules, l'épididyme, le thymus, le corps thyroïde qui paraissent macroscopiquement normaux peuvent être infiltrés de leucoblastes.

Nature du pigment vert : Elle a été longtemps discutée. On savait qu'il était faiblement soluble dans l'eau, que la teinte verte pouvait être ravivée par l'action de l'eau oxygénée sur les tumeurs et qu'elle s'atténue rapidement sous l'action de la lumière.

Tantôt on rattachait ce pigment au groupe des lipochromes (VOGEL et LEBERT, CHIARI, HUBER, GADE), tantôt on le considérait comme un produit de dégradation de l'hémoglobine pour lequel on ne trouvait pas les propriétés caractéristiques des pigments biliaires (WALSTEIN, MEYER et BERGER VLES). Les recherches de P. DUSTIN et THOMAS ont montré que ce pigment est une porphyrine. L'origine de cette porphyrine n'est pas connue. On ignore s'il s'agit (contrairement aux idées régnant sur la formation des porphyrines) d'une dégradation d'un pigment sanguin ou plus vraisemblablement d'une synthèse qui se fait dans le tissu néoplasique lui-même.

Diagnostic. — C'est surtout avec les cancers osseux multiples primitifs ou secondaires que le chlorome risque d'être confondu. Parmi les cancers métastiques, une place spéciale doit être faite au sympathome. Cette tumeur développée habituelle-

ment aux dépens du sympathique périsurrénal ou de la surrénale elle-même a une affinité spéciale pour le squelette et en particulier pour le squelette crânien. Elle est révélée par un syndrome crânien exophtalmique absolument identique à celui que l'on a longtemps tenu pour caractéristique du chlorome. La tumeur primitive est prise pour une splénomégalie, le sang n'est pas leucémique mais la moelle est envahie par les sympathogonies qu'on peut fort bien sur les frottis, confondre avec des leucoblastes. La biopsie d'une tumeur permet le diagnostic (LELONG, Jean BERNARD et VILLEY, LAMBIN). Les myélomes ne s'accompagnent presque jamais d'une formule sanguine leucémique.

Les aspects radiologiques sont très différents et la ponction sternale ne laisse pas subsister le doute.

Parfois, se trouve posé le diagnostic d'une tumeur localisée mastoïdienne, intra-crânienne, abdominale.

Parfois, la leucose est reconnue, les tumeurs osseuses d'abord méconnues ne sont découvertes que par un examen attentif du squelette.

Certains chloromes nés des parois thoraciques et à développement interne peuvent être malaisément distingués des leucosarcomatoses. Seule l'autopsie, montrant la teinte verte des tumeurs permet le diagnostic.

Certains chloromes nés des parois thoraciques et à développement interne peuvent être malaisément distingués des leucosarcomatoses. Seule l'autopsie, montrant la teinte verte des tumeurs permet le diagnostic.

NOSOLOGIE, RAPPORTS AVEC LES LEUCOSES

Les observations de chloromes ne sont pas toutes identiques. Le classement suivant peut être établi :

1) Tumeurs localisées (leucoblastomes) sans infiltration diffuse des organes hématopoïétiques, sans modifications du sang.

2) Tumeurs localisées avec formule sanguine leucémique sans infiltration diffuse des organes hématopoïétiques.

3) Tumeurs localisées avec formule sanguine leucémique et infiltration leucoblastique diffuse :

— De la moelle osseuse seule ;

— Des ganglions, de la rate et de divers organes, la moelle osseuse n'étant le siège que le lésions localisées ;

— De la moelle, des ganglions, de la rate et des organes variés comme au cours des leucoses les plus systématisées.

4) Tumeurs localisées avec infiltration leucoblastique diffuse sans formule sanguine leucémique.

5) Leucose myéloïde chronique compliquée de tumeurs leucoblastiques localisées et de leucose aiguë.

La pathologie expérimentale fournit d'assez nombreux exemples d'association de tumeurs localisées et de leucose. Une diversité comparable peut y être relevée.

En pathologie humaine, de telles associations sont beaucoup plus rares et de ce chef le chlorome possède une valeur exemplaire.

Une même cause inconnue provoque des tumeurs leucoblastiques localisées et des proliférations leucoblastiques diffuses de type leucosique. Leucoblastomes localisés et leucoblastoses diffuses peuvent s'associer de façon variée chez le même malade et peuvent être considérés comme les expressions différentes mais voisines d'une même maladie.

Traitement. — On ne connaît aucun traitement du chlorome. La radiothérapie ne ralentit pas l'évolution. Elle a été accusée parfois de favoriser le développement du chlorome.

CONCLUSION

I. — Les leucoses à tumeurs étaient autre fois considérées comme de simples curiosités dénuées d'intérêt pratique. En fait, les observations se multiplient depuis quelques années. Leur existence plaide fortement en faveur de la nature cancéreuse des leucémies aiguës.

II. — La leucosarcomatose décrite par STERNBERG en 1903 possède une individualité assez nette. Elle est surtout remarquable par son évolution en deux périodes : première période de tumeur médiastinale ; deuxième période de leucémie aiguë.

III. — Les leucoses aiguës à tumeurs sont de connaissance plus récente, mais ont fait l'objet de travaux nombreux et importants. L'évolution est classiquement inverse de celle de la leucosarcomatose. Une observation personnelle de leucose aiguë tumorale simulant un abcès du sein est présentée et discutée.

IV. — Le chlorome (ou cancer vert D'ARAN) est une leucose à tumeurs craniennes dont la symptomatologie est bien particulière. Mais du point de vue nosologique cette affection s'intègre dans le cadre général des leucoses à tumeurs dont elle adopte l'allure évolutive et les caractères anatomo-cliniques.

Vu :

Le Président du Jury,

LEBON.

Vu :

Le Doyen,

SARROUY.

Vu et permis d'imprimer :

Alger, le 14 mars 1954.

Le Recteur,

GAU.

BIBLIOGRAPHIE

APITZ. — Nature néoplasique des leucémies humaines. Med-Welt 1940, 1, 85.

APITZ. — Pathologie générale des leucémies humaines Erg-Path. 1940. 35, 1.

APITZ. — Rapport congrès An. Sang 1942, 15, 132.

ARAN (F. A.). — Notes sur une forme particulière et encore peu connue de cancer de la dure mère et des os du crâne (cancer vert. Chlorome). Arch. Gén. de Méd. 1854, 4, 385-412.

ARESU (M). SCALABRINO (R.) — Tumori. 1927, 13, 307.

ASKANAZY (M.) — Leucémies et tumeurs. Schweizer. Medizin. Wochenschi. 1940, 70, 1.

AUBERTIN (Ch.). — Leucosarcomatose. Encyclopédie Médico chirurgicale. 1937, 13.017.

AUGONG. — Contribution à l'étude du chlorome. Thèse, Lyon 1946.

BATY. VOGT. — American Journal of Roentgeno logy. 1935, 34, 310.

BENAZET. LANGUILLON. RAOULT. (Marseille). — Leucosarcomatose histroplasmoblastique. Le sang 1951, 22, 592.

BERNARD (J.). — Maladies du sang et des organes hématopoïétiques. Flammarion éditeur. Paris 1948.

BERNARD (J.). MASSE (N.P.). — Le sang. 1947, 18, 234.

BERNHEIM. GRENOT. JEUNE. AULONG. — Journal de Médecine de Lyon, 1946, 27, 673.

BERTOYE. REVOL. BADINAUD. BEGULE. — Société Médicale Hôpitaux de Lyon, 12, 1, 43.

BERTHELL (F. N.). STURGIS (C. C.). — Blood. Review of the recent Littérature. Archives of Intern Medecin. 1946, 77, 80-119.

BERTOYE. ROMAGNY. PAVIOT. — Leucémie aiguë à forme rénale. Société Médicale Hôpitaux de Lyon. Séance du 29 novembre 1948. Lyon médical.

BERTRANDIT. — Leucoblastes aleucémiques. Maloine. Editeur. Paris 1946.

BICHEL. — Tumeurs médiastinales au cours des leucoses. Acta-Raviol. 1947, 28, 81.

BIERNACKY. — Polski Tygodnik Lekouski. 1947, 2, 43.

BLEIBTREU. — Sur un cas de leucose aiguë avec tumeurs osseuses, ganglionnaires et pancréatiques. Thèse Paris, 1947.

BOGART (F. B.). — Leucosarcoma — American Journal of Roentgenol. 1946, 55, 743-753.

BOUSSER (J). MEYDET (R). FABRE (A). — Un cas d'hémopatie benzolique très retardée à type de lymphosarcomatose. Bulletin et Mémoire Société Médicale Hôpitaux de Paris. 1947, 63, 1000-1004.

BOUSSER. VERNANT. — Le sang, 1950, 1.

BUISSON. — Thèse de Lyon 1943, 126.

CAZAL. — Revue hématologique, 1947, 2, 507.

CAZAL (P). BERTRAND (L). — Une leucose fréquente : La lymphoblastose subaiguë. Presse Médicale. 1945-1946, 607-608.

CAZAL (P). BERTRAND (L). — Revue maladies du foie. 1945, 18, 84.

CHABROL. CACHIN. MAURICE. — Presse Médicale 1944, 12 et 15.

COOKE. — Am. J. Dis. Cleild. 1932, 44, 1153.

COOKE. — J. of. Pediat 1938, 13, 651.

CUSTER. — Brennemoner's Pratice of Pediatry III chap. 21 p. 15.

DEBRE (F). LEVY (F.M.). Mlle GRUMBACH (R.). — Sur un cas de leucose aiguë avec tumeurs multiples. Archives Françaises de Pédiatrie. 1947, 4, 601-610.

EVEN (R). VIBERT (J) et COLBERT (S.) (Paris). — Leucosarcomatose de Sternberg. Paris Médical 1950, 9, 135.

FAURE (L.). VARACHE (F). — Leucosarcomatose de Sternberg. Société de Médecine et de chirurgie de Bordeaux, séance du 24 novembre 1950.

FERRATA (A). STORTI (E). — Le malattie del sangue. Ed. SEL. Milano.

FERRERO (A). GEDDA (E). — Il cancro 1933, 4, 76.

FEVRE (M). — Leucémie aiguë manifestée par une tumeur du menton chez un nourrisson de deux mois. Archives Françaises de pédiatrie. 1946, 2, 174.

FIESCHI. ASTALDI. — Sang, 1947, 18, 26.

FLASCHNAN (D). LEOPOLD (S.). — Leucosarcoma. American Journal of Medecine Sciences. 1929, 177, 651-663.

FLEISCHNACKER et SEYFRIED. - Wien-Arch-Inn-Med. 1937, 30, 177.

FONTAN. VERGER. — Journal de Médecine de Bordeaux, 1947, 124, 410.

FORKNER. — *Leucémies et maladies voisines.* Me Millan Ed. New-York. 1938.

GAULD. — Leucémie Lymphatique aiguë avec lésions cutanées et mastoïdite. Brit-Med. J. 1948, 115, 150.

GELIN (G.). GOMEZ (F.). GROSS (G.). — Leucose tumorale simulant un abcès du sein. Société Médicale des Hôpitaux de Paris. 1952, 9-10, 376.

CHERLINZOWA et ROSA. — Altérations leucémiques des os. La clinica, 1946, 32, 10.

GODWEY. NEVHAUSER (E.B.D.). — Radiodiagnostic de l'infiltration leucémique des reins des enfants. American Journal Roentgenology. Juillet 1948. vol. LX. n °1 1.321.

GRAILLY (R. de). LACHAPELLE (A.P.). FAURE (L.). LEGER (H.). BIRABEN (J.). — A propos de quatre observations de leucosarcomatose de type Sternberg. Société médicale des hôpitaux de Paris. 1951, 67, 133.

GRAILLY (R. de). LACHAPELLE (A. P.). BIRA BEN (J). — Un cas de sarcomatose type Sternberg. Société de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux, séance du 3 novembre 1950.

GRUMBACH (R.). LEVY (F. M.). — Contribution à l'étude des leucoses aiguës à tumeurs. Le sang XIX, 1948, 3, 135-154.

GUERIN. — Revue d'hématologie. 1947, 2, 13.

GUICHARD. VIGNON. — Gazette des Hôpitaux 1944.

GUICHARD. CREYSSEL. CORTET. — Lymphose avec néphrite leucémique et tumeur leucémique du rein : contribution à l'étude des leucémies rénales. Lyon Médical, 1948, 1, 193.

HAUSWIRTH, ROSENOW et LANSMAN. — Lymphosarcome terminé en leucémie lymphatique. Acta Haenatol. 1948, 1, 45.

HEFFERMAN. — Lancet 1947, 252, 910.

HOOFT et CAMPERNOLLE. — Leucémie lymphosarcomateuse. Mechr. Kindergenessk. 1942, 11, 191.

HUGUENIN (R.), DELARUE (J.), SARACINO (R). — Lymphosarcomes et crypto leucémie. Gazette Médicale de France 1941, 18, 351, 537.

ISAACS (R). — Lymphosarcoma and Leukemia. Ann. int. Med. ; 1937, 11, 657-662.

JAMBON (M.), BERTRAND (L.), IZARN (P.). — Lymphosarcomatose mésentéro-péritonale. Le sang XIX. 1948, 7, 510-519.

KALAYJIAN. — Nerbit — ERF Radiology, 1946, 47, 223.

KOCHANSKA. — Contribution à l'étude du chlorome (thèse 71 pages, Paris 1933. Rodslein ed.).

KOSITCHERQ. — Annale Med. 1943, 19, 1008.

LA MANNA (S.). — Tumori 1939, 13, 529.

LAMY. Mme WILLK. — Revue hématologie 1946, 1, 22.

LANDOLT. — Ann. Paed (Bâle) 1946, 167, 283.

LANDOLT. — Helr, paed. acta 1946, 1, 461.

LANGERON. — Journal des Sciences-Médecine-Lille. 1946, 4, et 1946, n° 5.

LAYANI (F.), ASCHKENAZY (A.), SICOT (L.). — Leucémie aiguë avec localisation simulant un cancer rectal. Bulletin et Mémoire Société Médicale des Hôpitaux de Paris. 1947, 9 et 10, 160-163.

LAZARD. — Contribution à l'étude du chlorome. Thèse Alger, 1947.

LEBON, CHOUSSAT et LAZART. — Un cas de chlorome. Sem. Hôp. 1948, 24, 1331-1334.

LEFEBRE (G.). — Leucosarcomatose avec phase tumorale préleucémique prolongée chez un garçon de 9 ans. Archives Françaises et Pédiatrie. III, 1946, 4, 393-395.

LEGER (H.). DUBREUIL (S.). — Leucémie aiguë à forme de leucosarcomatose. — Société Anatomo clinique de Bordeaux. Séance du 3 décembre 1949.

LEMAIRE. MALLARME. DEBRAY. — Le lymphocytome généralisé. Etude clinique, anatomique et cytologique. Rapports avec le lymphosarcome malin lymphoblastique. Le sang, 1949, 49, 548.

LETULLE. MALBRON. — Société Médicale Hôpitaux Paris, 23 juin 1903.

LOUET (L.). — La leucosarmomatose. Thèse Médecine Paris Arnette éditeur 1925.

MALLARME. — Revue hématologique, 1947, 2.

MARCHAL. MALLET. — Le sang 1944-1945, n° 16. 384. La Presse Médicale 22 juillet 1944. — Conceptions actuelles sur les myélomes. Le sang 1950, 1.

MARCHAL. MALLET. DEPREZ. Le sang 1944-1945. 16.

MARIE (S.). SEE. (G.). SERINGE (Ph.). — Lymphosarcome du menton. Leucose aiguë terminale deux ans après le début. Bulletin et Mémoire Société Médicale des Hôpitaux de Paris 1947, 1 et 2, 6 et 10.

MARQUEZY (R.A.). BACH (Ch.). CHRISTOL. BOUVATTIER. - - Leucose aiguë à tumeurs multiples avec manifestations rénales prédominantes chez un enfant de 6 ans. Bulletin Société Médicale des Hôpitaux. Paris 1951, 25-26, 1.109-1.117.

MEND. JAAL. — American Journal of Roentge nology 1940, 44, 31.

MESNARD. — Thèse de Bordeaux, 1945.

MOESCHLIN et ROHR. — Les myélèses en tant que néoplasmes. Erg. inn. Med. 1940, 57, 723.

MOUQUIN (M.). MACREZ (Cl.). BASTIN (R.). — Un cas de leucosarcomatose de Sternberg à type de tumeur médiastinale très radiosensible : Diagnostic précoce du stade dit préleucémique grâce à la ponction sternale. Bulletin et Mémoire Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1945, 1-2-3-4, 41-44.

MOURIQUAND FAVARD. — Société Lyon Pédiatrie mai 1949.

OLMER (J.). ABIGNOLI (E). — Leucémies à tumeurs et maladie de Kahler. Presse Médicale 1952, 60, 92.

OLMER (J.), MONGIN (M.). RABINOVITZ. — Remarques sur la leucosarcomatose. Semaine des Hôpitaux 1951, 94, 3803.

ORDONNEAU (P.). GRIVAUX (M.). - - Leucosarcomatose à métastases viscérales multiples. Semaine Médicale, 28e année, 6, p. 109.

PATECK. CASTLE. — American Journal of the Médical Sciences 1936, 191, 788.

PATRASS. — Miélose subleucémique 1943.

PICARD (P.). PERRIN (P.). HORVENO (P.). — Sarcomatose cervico-médiastinale avec leucémie aiguë. Bulletin et mémoire Société Médicale des Hôpitaux de Paris. 1939, 23, 923-928.

POYNTON. LIGHTWOOD. — Lancet 1932, 1192.

ROHR. — Leucoses aiguës et agranulocytose. Schweiz. Med. Wechscher 1947, 215.

ROMAGNY (M. G.). — Etude clinique sur le rein leucémique. Journal Médical de Lyon 1950, 726, 293.

ROUSSY. GUERIN. — Bulletin du cancer 1942, 30, 146.

SACREZ (P.). Mme BEYER. — Société Pédiatrie de l'Est. 19 avril 1947.

STERNBERG (C.). — Leukosarcomatosis — Wiener Klinishe Wochenschi. 1908. 21, 475-483.

STERNBERG (C.). — Leukosarcomosis und mégaloblastie leukemia. Beitrage zur Path. Anat. und zur Allg. Path. 1916, 61, 75-100.

STUHMER. — Deux cas de leucolymphosarcomatose de la peau. Med. Klin 1946, 487.

VARADI (H.). — Réticulosarcome leucémique. Le sang XIII 1939, 1, 1-20.

VERGER (P.). — Leucémie aiguë et tumeur du médiastin. Gazette Médicale de France, 1946, 53, 375-377.

VILLEY. DESMESEREST (R.). — Les sympathomes embryonnaires (thèse 139 p., Paris 1941, Arnette Ed.).

VULPIAN. AURIGAN. KERUZORE. KIBCH. — La presse médicale 4 juillet 1951.

WEBSTER (L. T.). — Lymphosarcoma, lymphatic leukemia leukosarcoma and Nodgkin's désease. — The John Hopkins Horsp. Reports XX, 1921, 3, 251-314.

WEILL (P. E.). PERLES (S.). FOUREST. — Un cas de réticulosarcome leucémique. Le sang XIV, 1939, 9, 937-954.

TABLE DES MATIÈRES

PAGES

INTRODUCTION 23

LEUCOSARCOMATOSE 25

LEUCOSES A TUMEURS 65

— Tumeur pancréatique 65

— Tumeur du sein 81

— Tumeurs multiples 85

CHLOROME 95

CONCLUSION 107

BIBLIOGRAPHIE 109